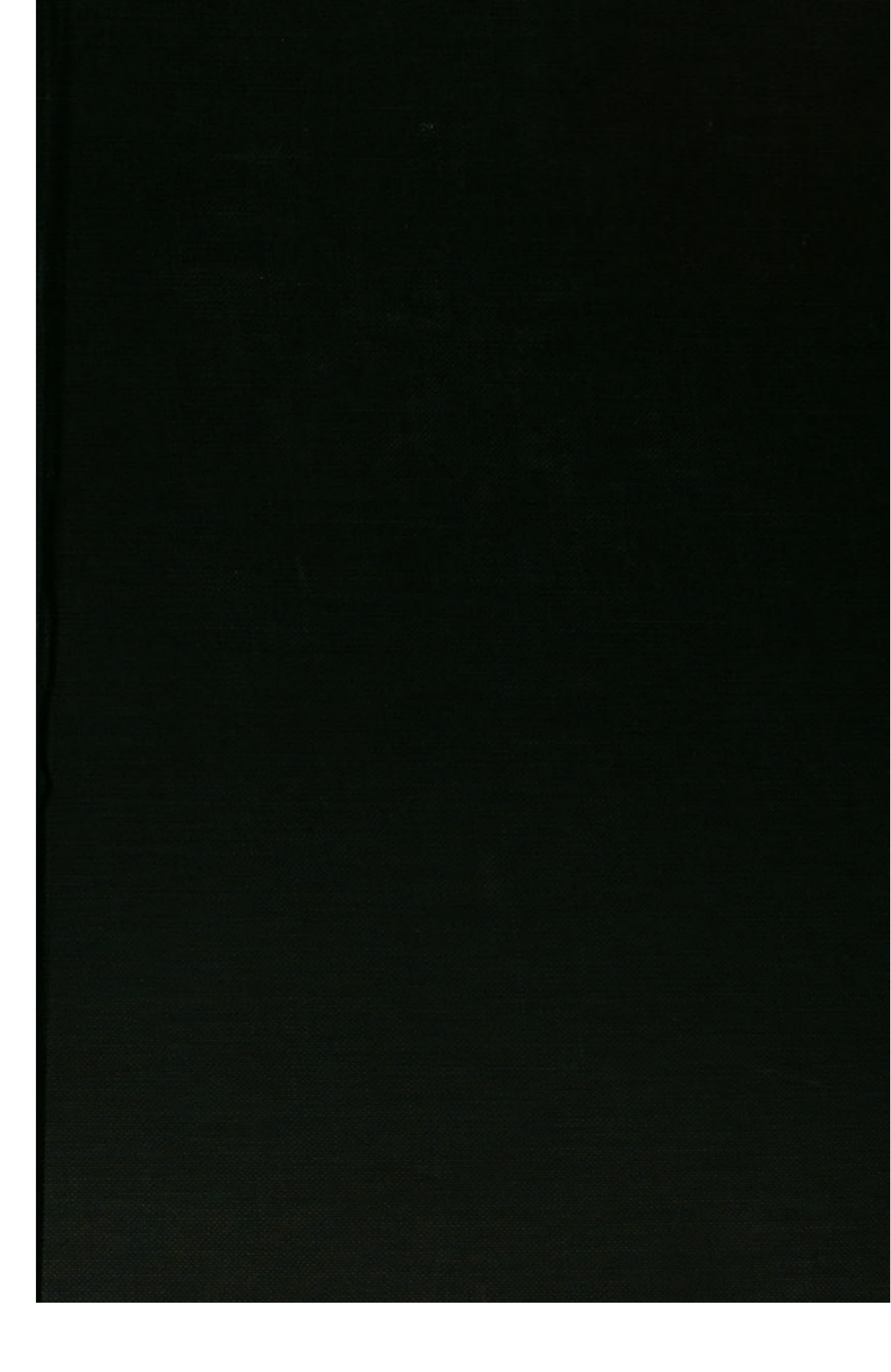





SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



BEIHEFTE
ZUM
ARCHIV
FÜR SCHIFFS- UND TROPEN-HYGIENE
PATHOLOGIE UND THERAPIE
EXOTISCHER KRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON

C. MENSE

BAND 30

UNTER MITWIRKUNG

DER VEREINIGUNG DER FREUNDE DES HAMBURGISCHEN TROPENINSTITUTES

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. DR. C. MENSE, CASSEL; OBERMEDIZINALRAT PROF. DR. B. NOCHT, HAMBURG; PROF. DR. A. PLEHN, BERLIN; GEH. OBERMEDIZINALRAT PROF. DR. E. STEUDEL, BERLIN; GENERALSTABSARZT DER MARINE DR. W. UTHEMANN, BERLIN

SCHRIFTLEITUNG:

PROF. DR. F. FÜLLEBORN, PROF. DR. M. MAYER, PROF. DR. P. MÜHLENS, HAMBURG

VIII, 335 SEITEN MIT 61 ABBILDUNGEN, 9 KURVEN UND 13 TABELLEN IM TEXT

INHALT

Beiheft 1: Arbeiten aus dem Gebiete der Tropenmedizin. Herausgegeben von der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft anläßlich ihrer 8. Tagung in Hamburg am 15.—16. Oktober 1925. Mit 61 Abbildungen, 5 Kurven und 10 Tabellen im Text.

Beiheft 2: Engel-Bey, Geh. Sanitätsrat Prof. Dr. Fr., Zur Therapie der Lepra.

Beiheft 3: Hörlein, Dr. H., Elberfeld, Dr. W. Roehl, Elberfeld, Prof. Dr. Sioli, Düsseldorf, Prof. Dr. P. Mühlens, Hamburg, Neue synthetische Arzneistoffe gegen Malaria. 4 Vorträge, gehalten in der Sitzung der Medizinischen Hauptgruppe am Mittwoch, den 22. September 1926, anläßlich der 89. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Düsseldorf. Mit 4 Kurven und 3 Tabellen.



1 9 2 6

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

BEIHEFTE
ZUM
ARCHIV
FÜR SCHIFFS- UND TROPEN-HYGIENE
PATHOLOGIE UND THERAPIE
EXOTISCHER KRANKHEITEN

BAND 30
NR. 1

ARBEITEN AUS DEM GEBIETE DER TROPENMEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON DER

DEUTSCHEN TROPENMEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT

ANLÄSSLICH IHRER 8. TAGUNG IN HAMBURG AM 15.—16. OKTOBER 1925

MIT 61 ABBILDUNGEN
5 KURVEN UND 10 TABELLEN
IM TEXT





1926

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

Die Beihefte erscheinen in zwangloser Folge. Jedes Heft wird einzeln berechnet. Durch alle Buchhandlungen, sowie direkt von der Verlagsbuchhandlung zu beziehen.

BEIHEFTE
ZUM
ARCHIV
FÜR SCHIFFS- UND TROPEN-HYGIENE PATHOLOGIE UND THERAPIE EXOTISCHER KRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON

C. MENSE

BAND 30

UNTER MITWIRKUNG
DES INSTITUTS FÜR SCHIFFS- UND TROPENKRANKHEITEN
ZU HAMBURG

HERAUSGEGEBEN VON
PROF. DR. C. MENSE, CASSEL; OBERMEDIZINALRAT PROF. DR. B. NOCHT, HAMBURG; PROF. DR. A. PLEHN, BERLIN; GEH. OBERMEDIZINALRAT PROF. DR. E. STEUDEL, BERLIN; GENERALSTABSARZT DER MARINE DR. W. UTHEMANN, BERLIN

SCHRIFTLEITUNG:
PROF. DR. F. FÜLLEBORN, PROF. DR. M. MAYER,
PROF. DR. P. MÜHLENS,
HAMBURG

1926

BEIHEFT 1



1 9 2 6

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

ARBEITEN AUS DEM GEBIETE DER TROPENMEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON DER

DEUTSCHEN TROPENMEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT

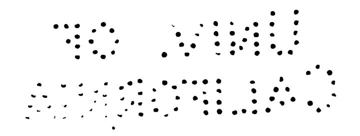
ANLÄSSLICH IHRER 8. TAGUNG IN HAMBURG AM 15.—16. OKTOBER 1925

MIT 61 ABBILDUNGEN
5 KURVEN UND 10 TABELLEN
IM TEXT



1 9 2 6

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH



DRUCK VON GRIMME & TRÖMEL IN LEIPZIG.

VORWORT.

Das vorliegende Heft enthält eine Reihe von Arbeiten aus dem Gebiete der Tropenmedizin, die bei der 8. Tagung der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft in Hamburg am 15.—16. Oktober 1925 zur Verhandlung und Diskussion kamen. Zum Teil sind die Arbeiten, Vorträge und Diskussionen wörtlich wiedergegeben, zum Teil mußte aber wegen Raummangels von einem vollständigen Abdruck, insbesondere auch der Literaturangaben und -verzeichnisse Abstand genommen werden.

Die Herausgabe dieser Abhandlungen zu einem mäßigen Preise wurde ermöglicht durch gütige Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sowie von Herrn Prof. Dr. Münnich, Direktor des Deutschen Hospitals in Valparaiso. Ihnen gebührt hierfür der Dank der Deutschen Tropenmediziner.

F. FÜLLEBORN. B. NOCHT.

MITARBEITER.

Fischer, Prof. Dr. Walther, Rostock.
Fülleborn, Prof. Dr. F., Hamburg.
Giemsa, Prof. Dr. G., Hamburg.
Goebel, Prof. Dr. Carl, Breslau.
Huppenbauer, Dr. med. Carl B., Tübingen.
Köhler, San.-Rat, Eisenach.
Kuhn, Prof. Dr. Philalethes, Dresden.
Mühlens, Prof. Dr. Peter, Hamburg.
Münnich, Prof. Dr. G., Valparaiso.
Neumann, Dr., Dresden.
Nocht, Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. Bernhard, Hamburg.
Plehn, Prof. Dr. Albert, Berlin.
Rodenwaldt, Prof. Dr. Ernst, Batavia-Weltevreden (Java).
Röhl, Dr. W., Elberfeld.
Schilling, Prof. Dr. Victor, Berlin.
Schmidt, Prof. Dr. Hans, Dresden.
Steudel, Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. Emil, Berlin-Dahlem.
van Thiel, Dr. P. H., Leiden (Holland).
Werner, Prof. Dr. Heinrich, Berlin.
Westphal, Dr. med. Carl, Hamburg.
Winckel, Dr. Ch. W. F., Java.
Wischeropp, cand. med., Berlin.
Ziemann, Prof. Dr. Hans, Berlin.
Zschucke, Dr. Hans, Dresden.

INHALT.

Seite

Nocht, B. Über Erfahrungen bei Malaria-Studienreisen in Europa . 1
Plehn, Prof. Dr. Albert, Berlin. Immunisierung gegen Malaria . . 18
Goebel, Prof. Dr. Carl, Breslau. Malaria und Splenektomie . . . 31
Rodenwaldt, Prof. Dr. Ernst, Weltevreden. Internationale Untersuchungsnormen für die Beurteilung einer malariainfizierten Bevölkerung 43
Plehn, Prof. Dr. Albert, Berlin. Demonstrationen und Erläuterungen zur Schwarzwasserfrage. Mit 4 Abbildungen im Text 56
Giemsa, Prof. Dr. G., Hamburg. Über zwei in chemotherapeutischer Beziehung beachtenswerte Derivate des Chinins (Aminohydrochinin, Chiteninäthylester). Mit 2 Abbildungen im Text 62
van Thiel, Dr. P. H., Leiden. Maxillenzahnzahl und Flügellänge bei Anopheles maculipennis. Mit 2 Kurven und 2 Tabellen im Text 67
Steudel, Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. Ernst, Berlin. Die tropenhygienische Auswertung des Lettow-Zuges 76
Fülleborn, Prof. Dr. F., Hamburg. Über den Infektionsweg bei Askaris 84
Fülleborn, Prof. Dr. F., Hamburg. Demonstration über Kutanreaktion bei Helminthenaffektionen 86
Kuhn, Prof. Dr. Philalethes, Dresden, und Schmidt, Prof. Dr. Hans, Dresden. Neuere Erfahrungen mit Antimonpräparaten bei Tropenkrankheiten 89
Roehl, Dr. W., Elberfeld. Über die Wirkungsweise von Stoffen aus der Reihe des „Bayer 205" 103
Huppenbauer, Dr. med. C. B., Tübingen. Die Yatren-105-Therapie der Amöbenruhr 112
Köhler, San.-Rat Dr., Eisenach. Über Antidysten 118
Neumann, Dr. med. vet. Franz, Dresden. Über Geißeldarstellung bei Mikroorganismen im Dunkelfeld, mit Lichtbildern, mikrokinematographischen Demonstrationen von Infusorien, Trypanosomen und Bakterien, sowie Lebendvorführung begeißelter Proteusbazillen. Mit 9 Abbildungen im Text 125
Kuhn, Prof. Dr. Philalethes, Dresden. Demonstration der Ergebnisse morphologischer Bakterienstudien und zum d'Hérelleschen Phänomen. Mit 10 Abbildungen im Text 133
Mühlens, Prof. Dr. Peter, Hamburg. Beiträge zur Pathologie von Südamerika. Mit 17 Abbildungen und 8 Tabellen im Text . . 143
Ziemann, Prof. Dr. Hans, Berlin. Beitrag zur Frage der „sogenannten Rhinopharyngitis mutilans". Mit 18 Abbildungen im Text . . . 161

Seite

Winckel, Dr. Ch. W. F., Java. Die Bekämpfung der Framboesia tropica . . . 184

Werner, Prof. Dr. Heinrich, Berlin. Über Fünftagefieber (Febris quintana) . . . 194

Fischer, Prof. Dr. Walther, Rostock. Der Einfluß der Rasse in der Pathologie . . . 204

Münnich, Prof. Dr. G., Valparaiso. Die chirurgischen Komplikationen des Typhus abdominalis . . . 208

Münnich, Prof. Dr. G., Valparaiso. Zur Kasuistik des chirurgischen Echinokokkus . . . 220

Westphal, Dr. Carl, Bueramanga. Beiträge zur Medizin der kolumbianischen Westküste . . . 226

Zschucke, Dr. Hans, Dresden. Ärztliche Erfahrungen aus Zentralamerika . . . 232

Schilling, Prof. Victor, Berlin, und Wischeropp, cand. med., Berlin. Ein Fall von gestörter Wärmeregulierung als Schiffbruchsfolge mit anderen vegetativen Störungen. Mit 1 Abbildung und 3 Kurven im Text . . . 234

Huppenbauer, Dr. C. B., Tübingen. Demonstration des „Sabuqualen Darmbades“ am aufgebauten Modell und mit Lichtbildern . . . 240



Über Erfahrungen bei Malaria-Studienreisen in Europa.

Von

Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. **B. Nocht,** Hamburg.

Angesichts der kurzen Zeit und des Umstandes, daß ausführliche Veröffentlichungen über die Reisen der Malariakommission des Völkerbundes für das Jahr 1924 schon vorliegen, möchte ich von den Eindrücken, die ich als Teilnehmer und Präsident bei den Reisen der Malariakommission gewonnen habe, nur einiges Wichtige herausgreifen, namentlich über die Organisation der Bekämpfung der Malaria in den einzelnen von uns besuchten Ländern berichten. Über einige allgemeine Fragen der Malariabekämpfung und die allgemeinen Empfehlungen, zu denen die Kommission gekommen ist, habe ich schon vor einigen Wochen in dem Jubiläumsheft des Archivs einige Betrachtungen angestellt.

Zunächst besuchten wir Jugoslawien, und zwar das dalmatinische Küstenland und Mazedonien. Daß Dalmatien seit langer Zeit schwer an Malaria zu leiden hat, ist ja seit langem bekannt; ich erinnere an die Untersuchungen von Mannaberg, Robert Koch, Schaudinn, an die Berichte der österreichischen Militärärzte usw. Die ganze Gegend hatte zwar nicht unmittelbar, aber doch mittelbar schwer unter dem Kriege zu leiden, und das wenige, das die österreichische Regierung vorher zur Bekämpfung der Malaria getan hatte, hörte im Kriege ganz auf.

So fanden wir nicht bloß eine sehr weite und intensive Verbreitung der Malaria in Dalmatien vor, sondern auch eine auffällige Häufung schwerer Kachexien mit enormen Milztumoren, so daß sich gelegentlich ein Verdacht auf Leishmaniainfektion bei uns erhob. Indessen liegen Beobachtungen über das Vorkommen dieser Infektion in Jugoslawien noch nicht vor; zu eigenen Untersuchungen (evtl. Milz-, und Leberpunktionen) fehlte uns die Zeit. Von den ansässigen Ärzten wurde uns berichtet, daß auch die größten Milzen dort nach längerem Chiningebrauch zurückgehen und die Kranken sich erholen. Im übrigen möchte ich, was Dal-

matien betrifft, auf die Berichte von Mühlens verweisen, der als Berater der jugoslawischen Regierung in den Jahren 1922/23 dort gewirkt hatte. Mazedonien ist ja vielen von uns vom Kriege her bekannt geworden: die weite Verbreitung und der schwere Charakter der Malaria, die eigenartigen sozialen, hydrographischen und klimatischen Verhältnisse. Der Leiter des öffentlichen Gesundheitswesens in Jugoslawien, Dr. Stampar, hat nun das Land, besonders Dalmatien und Jugoslawien, mit einem vorläufig noch allerdings etwas weitmaschigen Netz von hygienischen Zentren überzogen, die als vollkommene bakteriologische Untersuchungsämter, zum Teil als kleine hygienische Institute gelten können. Da die gewöhnlichen Wohnhäuser auch in den Städten nicht zur Aufnahme solcher Laboratorien geeignet sind, hat man auf Reparationskonto Holzhäuser und Döckersche Baracken aus Deutschland eingeführt. Eine solche Station besteht dann aus einem koketten Holzhaus als Wohnung für den Leiter und einer oder mehreren Döckerschen Baracken, die mit einer vollkommen modernen, eleganten, bakteriologischen Ausrüstung versehen sind. Sie präsentieren sich wie Oasen in einer unhygienischen Wüste und wirken analog den religiösen Missionsstationen, die man in heidnischen Ländern zur Verbreitung des christlichen Glaubens errichtet, hier zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten, insbesondere der Malaria und zur Verbreitung hygienischen Verständnisses unter der primitiven Bevölkerung. Daneben sind in Belgrad und in Skoplje große hygienische resp. tropenhygienische Institute errichtet, die sich jedem modernen Universitätsinstitut in Westeuropa an die Seite stellen können und nur des Direktors harren, der die Arbeit organisiert und sie leitet. Bemerkenswert ist die Autonomie der ganzen Organisation, die anscheinend selbst bei ihren praktischen Maßnahmen, sofern sie selbst die Kosten dafür trägt, der Genehmigung und Mitwirkung anderer Behörden nicht bedarf, z. B. bei kleineren Sanierungsaufgaben im Gelände; auch in der sonstigen Art des Vorgehens und der Behandlungsart der Malariakranken, der eventuellen Chininprophylaxe, der Auswahl antilarvärer und antimoskitärer Mittel sind die Leiter der Stationen ganz selbständig. Ich habe mich im vorigen Sommer bemüht, durch Reisen und Besprechungen eine etwas geregeltere und gleichmäßigere Art des Vorgehens zu erzielen und allgemeine Direktiven zu geben. Im allgemeinen glaube ich, daß man der Malariabekämpfung in Jugoslawien eine gute Prognose stellen kann, aber die Fortschritte darin werden zum

großen Teil mit abhängen von der Hebung der sozialen Lage der Bevölkerung, und hierüber möchte ich bei den politischen, religiösen und Rassengegensätzen, die man dort findet, und angesichts sonstiger Schwierigkeiten keine Prognose stellen.

Das griechische Mazedonien ist ja ein altes Malarialand. Durch die Zuwanderung von mehreren Hunderttausenden griechischer Flüchtlinge aus Kleinasien, Thrazien und dem Kaukasus im Jahre 1915 und durch die Ankunft der alliierten Armeen in Saloniki im Jahre 1916 steigerte sich dort die Ausbreitung der Malaria zu einer Pandemie von schwerster Intensität. Nach dem Kriege sank mit dem Abtransport der Armeen und der Rückwanderung der Flüchtlinge in ihre alten Heimatländer die Morbiditätsziffer, aber nur vorübergehend. Sie stieg zur früheren Frequenz und Intensität mit dem Einströmen neuer großer Mengen von Flüchtlingen infolge der Ereignisse im Jahre 1922 (Griechisch-türkischer Krieg und Frieden von Lausanne). Die Bevölkerung der Gegend um Saloniki hatte sich 1924 durch die Zuwanderung dieser Flüchtlinge um mehr als eine Million vermehrt, und die Verbreitung der Malaria hatte wieder einen beträchtlichen Umfang angenommen. Die Ansichten über die Entstehung dieser neuen schweren Verseuchung gehen auseinander. Während Kopanaris in seinem der Kommission gelieferten Bericht die Meinung aussprach, daß die starke Ausbreitung und der schwere Charakter der Krankheit hauptsächlich durch Einschleppung, durch die Einwanderung großer Mengen von Parasitenträgern, insbesondere von Halbmondträgern, zustande gekommen ist, kam die Kommission bei ihrem allerdings flüchtigen Besuch zu der Überzeugung, daß es wohl hauptsächlich die Malaria der eingesessenen Bevölkerung war, die auf die neu Zugewanderten übertragen wurde, und sich dann unter diesen zum Teil sehr empfänglichen und nicht immunisierten Flüchtlingen rapide und in schwerer Form ausbreitete. Zum mindesten konnten die in dem Quarantänelager Karaburnu neu angekommenen Flüchtlinge nicht als besonders schwer infiziert angesehen werden, da man in den für den Ausbruch von Rezidiven so günstigen Monaten Mai und Juni nur etwa fünf pro Mille Rezidive bei ihnen feststellte; auch versicherten uns die Ärzte anderer Flüchtlingslager, daß sie bei den neu angekommenen Flüchtlingen nur selten große Milzen fänden. Bei den epidemieartigen Explosionen der Malaria in den durch Flüchtlinge neu besiedelten Gebieten erkrankten diese Zugewanderten weit schwerer als die Eingeborenen, und in einigen

neu besiedelten Dörfern im Strumatal fielen die eingebrachten Flüchtlinge der Krankheit immer wieder zum Opfer, so daß die Besiedlung dieser Dörfer nach mehrmaligen mißglückten Versuchen aufgegeben werden mußte.

Die in der Salonikigegend angekommenen Flüchtlinge wurden in dem schon genannten Lager Karaburnu zunächst 14 Tage lang quarantäniert und dann in die großen Lager in der Umgegend von Saloniki verteilt. Das Lager Harmankieu hatte 6000 Flüchtlinge, Kalamaria 10 000, Tumba ebenfalls 10 000 Flüchtlinge. In den Krankenhäusern, die in den Lagern sind, war fast die Hälfte von Malariakranken belegt. In den Lagern wohnten die Flüchtlinge teils in alten noch von den alliierten Truppen stammenden, leicht gebauten und schon baufälligen Holzbaracken oder in noch leichteren provisorischen, meist sehr schadhaften Gebäuden anderer Art. Die Räume waren durchweg außerordentlich dicht belegt, sehr ärmlich und primitiv eingerichtet. Aus diesen Lagern wurden die Insassen allmählich abtransportiert und im Lande angesiedelt. So bestand z. B. in dem von uns besuchten Dorf Langana mit 7000 Einwohnern die Hälfte davon aus Flüchtlingen, in 100 Dörfern des ganzen Distrikts mit 40 000 Einwohnern waren ebenfalls die Hälfte der Bewohner Flüchtlinge. Dieselben Verhältnisse fanden wir in Jenidje-Vardar und im Strumatal (40 000 Flüchtlinge).

Wie schon erwähnt, sind schwere Formen der Malaria recht häufig. Im Flüchtlingslager Tumba herrschte im Herbst 1923 eine schwere Malariaepidemie, die 90 % der Insassen ergriff. Die Mortalität betrug 7 %! Auch in den Dörfern der Langanaebene hat man im vorigen Herbst 5—7 % Malariamortalität beobachtet. Viele Fälle von starker Milzvergrößerung, die den Verdacht auf Leishmaniose hervorriefen, aber nach Mitteilung der behandelnden Ärzte doch immer auf Malariaerkrankung beruhten. Schwere allgemeine Kachexien haben wir nicht gesehen. Schwarzwasserfieber war verhältnismäßig häufig, was wohl zum Teil der Behandlung der Malariakranken mit recht hohen Chinindosen zuzuschreiben ist. Mit Vorliebe wurden intramuskuläre und intravenöse Injektionen angewandt. Auch die Erkrankungen an Schwarzwasserfieber wurden mit hohen Chinindosen behandelt (50 % Mortalität!).

Auch bei der Chininprophylaxe wurden recht hohe Chinindosen verwandt, durchweg täglich 0,5 g von Mai bis Oktober. Das Chinin wurde durch eine Kommission, der der Geistliche und der Lehrer des Ortes angehörten, verteilt, meist erhielt jeder sein

Quantum auf 8—10 Tage im voraus. Das Staatschinin war gefärbt (Tabletten), um illegitimen Gebrauch (Verkauf) zu verhindern, die sehr reichlich verteilten Chinintabletten des amerikanischen Roten Kreuzes waren ungefärbt. Eine Kontrolle darüber, ob das Chinin wirklich verschluckt wird, wurde nicht ausgeübt.

Der Kampf gegen die Malaria wurde von dem Direktor im Gesundheitsministerium, Dr. Kopanaris, geleitet. Unterstützen sollte ihn eine Kommission aus Vertretern des Ministeriums des Innern, des Ackerbaues, des Verkehrs und der Finanzen. Es sollten unter anderen im Herbst 1924 100 „Equipes" gebildet werden für die „kleine Assanierung" und zur Unterstützung der Bezirksärzte. Zwanzig dieser „Equipes" waren für Mazedonien bestimmt. Leiter dieser „Equipes" sollten Studenten werden, nachdem sie einen dreiwöchigen Kursus in einer der beiden Malariaschulen in Athen und Saloniki absolviert hatten. Außerdem sollte jedes „Equipe" einen Assistenten und zehn Agenten haben. Besondere Malariaärzte und -stationen sollten in Zukunft nach Maßgabe der vorhandenen Mittel angestellt und eingerichtet werden, augenblicklich waren keine vorhanden. Die Behandlung der Kranken und die Chininprophylaxe wurde von den Bezirksärzten geleitet. Eine Untersuchung der ganzen Bevölkerung auf Keimträger war nicht vorgesehen und wohl auch angesichts der zur Zeit meines Besuches noch andauernden Masseneinwanderung von Flüchtlingen und der Notwendigkeit ihrer raschen Verteilung und Ansiedlung noch nicht möglich. An Stelle des Aufsuchens und der Behandlung aller Keimträger hatte man zu dem bequemen, aber kostspieligen und bei weitem weniger wirksamen Mittel der allgemeinen Chininprophylaxe (mit 0,5 g täglich!) seine Zuflucht genommen.

Die Aussichten der Malariabekämpfung schienen mir vorläufig nicht sehr ermutigend. Solange die Masseneinwanderung von Flüchtlingen und das allgemeine Flüchtlingselend dauern, wird man kaum Erfolge erzielen können. Die Chininbehandlung, auch die mit ungewöhnlich hohen Dosen — und vielleicht gerade diese hohen Dosen —, und die Chininprophylaxe enttäuschten bei dem schlechten Ernährungszustand der allgemeinen Bevölkerung. Ob die „Equipes" gegen die Anophelesmücken große Erfolge haben würden, schien mir zweifelhaft. Die jungen, unerfahrenen und oberflächlich ausgebildeten Leiter der „Equipes" haben sich aber vermutlich mit Feuereifer ihrer Aufgabe gewidmet, eine große Geschäftigkeit entfaltet und wohl mit dazu beigetragen, daß im

Herbst 1924 die Ernte ohne besondere Schwierigkeiten durch Ausfälle an Arbeitskräften infolge von Malaria eingebracht werden konnte.

Bulgarien. In Ausführung eines Gesetzes vom April 1919, betreffend die Bekämpfung der Malaria, waren 11 Distrikte des Landes mit 500 Ortschaften für verseucht mit Malaria erklärt worden. Ihre Einwohnerzahl betrug 364 000, von denen etwa 42000 sich wegen Malaria freiwillig in Behandlung begeben hatten. Im ganzen schätzte man die Zahl der Malariakranken in diesen Gebieten auf 30 % der Einwohner. Die Sterblichkeit an Malaria war gering. Im Jahre 1922 sind in den für verseucht erklärten Gebieten 334 Todesfälle an Malaria bekannt geworden, was auf 370 000 Einwohner eine Mortalität von 0,09 % ergibt. Der Milzindex von etwa 24 000 in diesen Gebieten untersuchten Schulkindern betrug 37 %. Am meisten verbreitet war die Tertiana; das Verhältnis der Tropika zur Tertiana war 1 : 3, Quartana war sehr selten.

Ihrer geographischen Lage nach verteilten sich die elf verseuchten Distrikte auf die Täler der Donau, Maritza und Struma und die Niederungen am Schwarzen Meer. Wir haben die Distrikte Pazardjik und Philippopel, bulgarisch Plovdiv (Maritzabecken), Burgas und Varna (Schwarzes Meer) besucht. Man zeigte uns dort vor allem sehr lehrreiche sogenannte Assanierungsarbeiten größeren Stils. In Sarambey, einem in sumpfiger Gegend gelegenen größeren Bahnhof der Strecke Sofia-Plovdiv, zählte man 1922/23 auf etwa 1000 Angestellte 500 Malariakranke. Man hatte nun zur Dränierung des Terrains einen 4 km langen Kanal mit einigen Verzweigungen angelegt, der die vom Rhodopegebirge nach dem Maritzatal unterirdisch abströmenden und im Gebiet von Sarambey zahlreich zutage tretenden Gewässer abfangen und in die Maritza ableiten soll. Man hat damit neues fruchtbares Ackerland gewonnen. Aber sowohl an den Ufern des nicht befestigten Kanals wie an anderen Stellen waren noch viele Anophelesbrutplätze übrig geblieben. Auch wurden in einigen Häusern Anopheles gefunden. Zugleich mit diesen Sanierungen wurde Chinin an die Bevölkerung verteilt, auch die Schlafzimmer der Häuser zum Teil mit Drahtgaze versehen. Die Zahl der Malariafälle hat sich vermindert, und ihr Charakter ist milder geworden. Welcher Faktor am meisten dazu beigetragen hat, konnten wir nicht entscheiden.

Auf der Fahrt von Sarambey nach Plovdiv besuchten wir mehrere mit Malaria ziemlich verseuchte Dörfer und Pazardjik

selbst. In dieser Gegend befinden sich viele Reisfelder, die den Mitgliedern der Kommission, die die Reiskultur in Indien kennen, Gelegenheit boten, interessante Vergleiche zwischen der unökonomischen und primitiven, auch für die Anophelesentwicklung sehr günstigen Art des Reisbaues in dem besuchten Gebiet gegenüber der sorgfältigeren Art des Reisbaues in Indien anzustellen. Übrigens sind die Reisfelder in den besuchten Gebieten nicht gefährlicher als die in der Nachbarschaft befindlichen berieselten Gemüsefelder und die sonst vorhandenen Wasseransammlungen, so daß ein Verbot des Reisbaues, das zur türkischen Zeit bestand (1872), keinen wesentlichen Nutzen bringen würde.

Auch in Burgas und Varna wurden uns Sanierungsarbeiten gezeigt. Bei Burgas hat man einen Süßwassersee (Athanoskioi) in Verbindung mit dem Schwarzen Meer gebracht und ihn dadurch in einen Salzwassersee verwandelt, der der Salzgewinnung dient. Der ökonomische Nutzen davon liegt auf der Hand. Für die Malaria hat sich dadurch aber anscheinend nichts geändert. In dem neben dem See liegenden Dorf gleichen Namens fanden wir eine ziemlich beträchtliche Malariaverseuchung und viele Anopheles, da anscheinend außerhalb des Sees noch genügende Brutstätten sich bieten. Athanaskioi soll zu den Orten gehören, in denen die Bevölkerung längst ausgestorben wäre infolge der Malaria, wenn nicht immer wieder neue Einwanderer hinzukämen (Flüchtlinge u. a.). Auch die hydrotechnischen Arbeiten an dem See Mandra haben zwar reichliche Weideplätze und fruchtbares Ackerland geschaffen, den Anophelismus aber wohl kaum beeinflußt.

In Varna hat man ebenfalls einen Süßwassersee am Ufer des Schwarzen Meeres (Varnasee) durch einen Kanal in Verbindung mit dem Meerwasser gebracht und ihn dadurch in einen Salzsee verwandelt. Einen dahinter weiter im Lande belegenen See (Gebedje) hat man erheblich abgesenkt. Auch damit wird man nach unserer Ansicht höchstens wirtschaftliche Vorteile, für die Malaria aber nichts erreichen; in einer Fabrik, die unmittelbar am See und dem Ableitungskanal gelegen ist, zählte man noch 100% Malariakranke.

Die Chininbehandlung der Malariakranken erstreckt sich nur auf die sich freiwillig Meldenden, die so lange behandelt werden, bis die Parasiten verschwunden sind. Die Durchschnittsmenge von Chinin auf den Kopf der Bevölkerung betrug in den Malariagegenden — Angabe von Dr. Mesmeloff, Plovdiv — nur 3,5 g auf das Jahr.

Allgemeine Chininprophylaxe wird nicht getrieben, nur einzelne Klassen, z. B. Eisenbahnangestellte, erhalten regelmäßig Chinin prophylaktisch.

An der Spitze der Malariabekämpfung in Bulgarien stand zur Zeit ein Inspektorat, das aus einem Arzt, einem Ingenieur (Hydrotechniker) und einem Entomologen zusammengesetzt war. Ihre Vorschläge müssen vom obersten Gesundheitsrat genehmigt werden. Jeder Malariadistrikt hat einen Malariainspektor (Arzt), dem „Mikroskopisten", Chininverteiler usw. zur Seite stehen. Der Malariainspektor hat ein Bureau und ein Laboratorium in möglichst zentraler Lage. Er hat etwa 40—60 Dörfer zu überwachen. In jedem Dorf ist eine Vertrauensperson — Feldscher, Lehrer, Priester, Bürgermeister und dergleichen — zur Verteilung des Chinins bestimmt, sie entnimmt auch die Blutproben und schickt sie dem Inspektor. Das Chinin wird gratis verteilt (Chininmonopol).

Rumänien.

Die Zahl der Malariakranken wird auf eine Million geschätzt; in Behandlung waren 1922 300 000 Fälle. Es kommen aber bisher nur die sich freiwillig meldenden Kranken für die Diagnose und Behandlung in Betracht. Infolge der spärlichen Zahl der Ärzte auf dem Lande und der weiten Entfernungen, die die Kranken bis zum Arzt zurückzulegen haben, entbehren viele Kranke der ärztlichen Diagnose und Behandlung. Die in den amtlichen Denkschriften enthaltenen Zahlen geben deshalb vielleicht Anhaltspunkte über die relative Verbreitung der Malaria in den verschiedenen Gegenden, nicht aber über die absolute Höhe der Malariaendemie. Die Malaria hält sich im allgemeinen an die großen Flußtäler und die Überschwemmungsgebiete der großen Flüsse Donau, Moldau, Sereth, Pruth und ihrer Nebenflüsse mit ihren zahlreichen Seen und Sümpfen.

Es wurden von uns drei Regionen besucht: 1. Craiova im Bezirk Oltenie, einige Dörfer in der Nachbarschaft und Strehaia nahe der Donau in der Richtung nach Turn Severin belegen (Flußgebiete des Jsul und Olt); 2. Distrikt Ilfov (Flußgebiet der Mostista, Dörfer Gurbanesti, Obilestinovi, Preasna; 3. Galatz und Umgebung (Gebiet der Flüsse Donau, Sereth und Pruth). Das sind sämtlich Gegenden, die Überschwemmungen ausgesetzt sind, aber auch viele permanente Seen und sonstige größere und kleinere Wasseransammlungen,

Flüsse mit unregelmäßigem ausgebuchtetem Bett usw. aufweisen. Anophelesmücken wurden überall in verhältnismäßig reichlicher Zahl gefunden, auch in den meist recht sauberen, frisch geweißten Wohnzimmern der Bauern, in den Schulzimmern, Amtsstuben, besonders reichlich in den schmutzigeren Wohnungen der Zigeuner (Sadova) und in Ställen. Interessant war, daß wir an einigen Stellen trotz reichlich vorhandener Anopheles in den Häusern keine Larven in den ebenfalls reichlich vorhandenen, in der Nähe liegenden, stagnierenden Teichen gefunden haben. Da es andere Brutplätze in der Nähe nicht gibt, muß man annehmen, daß sich die Anophelesbrut doch in den genannten Teichen entwickelt, aber wahrscheinlich nur an ganz zirkumskripten Orten, die aus irgend welchen unbekannten Gründen von den Mücken zur Eiablage gegenüber den übrigen Uferstrecken bevorzugt werden. Das kann als Beispiel dienen, wie man unter Umständen viel Arbeit und Geld verschwenden würde, wenn man größere Seen oder sonstige Wasseransammlungen ohne genaue vorherige Untersuchung in toto „sanieren" würde, sei es durch die sogenannte „große Assanierung" oder durch „kleine Mittel".

Klinisch zeigten die von uns untersuchten Malariakranken meist kein besonders schweres Bild, auch in den Krankenhäusern zwar viele chronische Fälle mit großen Milzen, aber ohne schwere Kachexie. Einige Fälle mit Petechien. Bemerkenswert war das häufige Vorkommen der Nephritiden bei Malaria (bis zu 20 %), vielleicht hängt diese sonst selten beobachtete Erscheinung mit einer besonderen Empfindlichkeit der Nieren infolge der starken Verbreitung des Scharlachfiebers unter der Bevölkerung (60 %) zusammen. Der von uns gefundene Milzindex (483 untersuchte Kinder an verschiedenen Orten) betrug 20 %, der höchste von der Kommission gefundene war 66 % (Sadova im Jultale, 50 unter suchte Kinder). Dabei sahen die Kinder meist nicht einmal anämisch aus.

Eine autonome Malariaorganisation bestand nicht. Die Bekämpfung der Malaria wurde von der Generaldirektion des Gesundheitsdienstes, die von den Professoren der Hygiene an den Universitäten Bukarest, Jassy und Cuj für die Malaria noch besonders beraten wurde, geleitet. In den einzelnen Bezirken sind die ärztlichen Bezirksdirektoren und Departementsärzte zuständig. Ein Zoologe ist der epidemiologischen Abteilung der Generaldirektion attachiert und beschäftigt sich hauptsächlich mit der Ano-

phelesfrage. Zur Untersuchung verfügte man zur Zeit über 11 feste Laboratorien, zu denen noch die Laboratorien der drei obengenannten Universitätsprofessoren kommen. Man war im Begriff, 12 fliegende Laboratorien mit je einer „Equipe“ (1 Arzt und 4 Gehilfen) auszurüsten. Für die Hospitalbehandlung der Malariakranken standen außer den Hospitälern der größeren Städte 32 Bezirkskrankenhäuser auf dem Lande zur Verfügung. Im übrigen herrschte auf dem Lande Ärztemangel. Die jungen Landärzte — Hospital- und Gemeindeärzte —, die wir kennengelernt haben, machten aber einen sehr guten Eindruck.

Die ältere, von 1904 bis vor kurzer Zeit geübte Methode der Bekämpfung der Malaria bestand darin, daß man allgemeine Chininprophylaxe in großem Maßstabe trieb (zweimal wöchentlich 1 g für Erwachsene). Im Jahre 1904 begann man mit drei Dörfern mit 20 % Malariamorbidität. In den nächsten Jahren wurde diese Prophylaxe weiter ausgedehnt. 1912 waren schon 12500 Personen in Behandlung. Ihre Malariamorbidität betrug im Bezirk Ilfov nur noch 1 %, in der Dobrudscha war sie von 50 % auf 5 % gefallen. In den folgenden Kriegszeiten wurde diese Malariabekämpfung erheblich gestört und konnte erst nach dem Kriege allmählich wieder aufgenommen werden. Jetzt will man das System der allgemeinen Chininprophylaxe verlassen; man will nur noch die Kranken und Keimträger, diese aber energisch behandeln. Man wird dabei aber natürlich nicht bloß die sich freiwillig meldenden Kranken berücksichtigen, sondern versuchen, alle Keimträger systematisch zu erfassen.

Angesichts der ungeheuren Ausdehnung der Überschwemmungs- und Sumpfgebiete in Rumänien konnten wir uns nur der allgemeinen Ansicht der rumänischen Kollegen anschließen, daß die sogenannten „großen Assanierungen“ hier ausgeschlossen sind, und daß auch die sogenannten „kleinen Assanierungen“ nur an sehr sorgfältig vorher untersuchten Stellen einen Nutzen bringen würden. Mechanischer Mückenschutz in den Schulzimmern, Eisenbahnstationen, Bahnwärterhäuschen, Hospitälern und dergleichen ist dringend anzuraten und auch ausführbar. Außerdem ist, wie überall, so auch in Rumänien, sehr viel damit zu erreichen, daß man die Kinder in den Dörfern anlernt, die Moskitos in den Wohnungen, Schulstuben usw. wegzufangen oder durch Absprayen zu töten.

Im ganzen scheint der Kampf gegen die Malaria in Rumänien

angesichts der anscheinenden Wohlhabenheit und Intelligenz der bäuerlichen Bevölkerung, der großen zur Verfügung stehenden Chininmengen und des anscheinend nicht sehr bösartigen Charakters der Malaria verhältnismäßig aussichtsreich zu sein. Bemerkenswert ist, daß nach Angabe der rumänischen Kollegen die Pellagra, seitdem die Bauern durch die Aufteilung der Latifundien wohlhabender geworden sind, in Rumänien fast gänzlich ausgestorben ist.

Rußland.

In Rußland haben wir leider überwiegend nur größere Städte besucht; die Verhältnisse auf dem Lande und in kleineren Städten aber nur an sehr wenigen Stellen und nur sehr oberflächlich kennengelernt. Ganz besonders habe ich es bedauert, daß wir keinen Einblick in die Verhältnisse der Wolgarepublik der Deutschen erlangen konnten, denn der Besuch in Pokrosk, einer Stadt, die erst neuerdings zur Hauptstadt der Wolgarepublik erklärt worden ist, hat uns diesen Einblick nicht gewährt und war der Zeit, die wir darauf verwandt haben, nicht wert. Die Wolgarepublik der Deutschen hatte im vorigen Jahre die höchsten Malariazahlen von ganz Rußland; über 50 % der Einwohner sind als malariakrank registriert worden. Wenn man mit Dobreitzer annimmt — und seine Schätzung ist gewiß nicht zu hoch —, daß die Zahl der registrierten Malariakranken mindestens 2 bis 2½mal vervielfältigt werden muß, damit man die wirkliche Zahl der Malariakranken erhält, so würde das bedeuten, daß im vorigen Jahre in der Wolgarepublik der Deutschen 100 % der Einwohner an Malaria gelitten haben. Am meisten waren die Kantone am linken Ufer heimgesucht. Der dort am stärksten ergriffene Kanton wies 1922 54,7 %, 1923 98,6 % registrierte Malariakranke auf, dabei sehr viele schwere Tropikainfektionen, auch noch im Jahre 1924. Leider habe ich nun erst nach Beendigung unserer russischen Reise feststellen können, daß es ein leichtes gewesen wäre, uns über die Malariaverhältnisse in der Wolgarepublik eine wenn auch oberflächliche eigene Anschauung zu verschaffen. Ein Teil der deutschen Kolonien liegt nämlich unmittelbar an der Wolga und ist vom Schiff aus sehr leicht zu erreichen. Die Wolgadampfer legen alle in Marxstadt (Katharinenstadt) an, dem größten Ort der Republik. In Entfernungen von 4—12 km liegen die Dörfer Borgard, Kano, Philippfeld, Beckerdorf, Boaro und andere. Sie können leicht mit Auto oder Wagen erreicht werden. Es hätte also nur einen Tag gekostet, um diese

ganze Gegend besichtigen zu können. Auch die Dörfer der Republik am rechten Wolgaufer sind zum Teil sehr leicht zu erreichen.

Der vorzugsweise Besuch der großen Städte brachte es mit sich, daß unsere Zeit dort hauptsächlich mit dem Besuch von Instituten, Krankenhäusern und dergleichen und durch das Anhören von Ansprachen, Berichten und sonstigen Vorträgen auch durch große Gastfreundschaft ausgefüllt war, während zu eigenen Malariauntersuchungen wenig Zeit übrigblieb.

Jedoch waren auch der Besuch der Institute usw. und die Mitteilungen, die wir dort erhielten, immer sehr interessant und wichtig. Wir konnten feststellen, daß man der Pflege der Gesundheit der „Arbeiter“ und ihrer Angehörigen, namentlich der Mütter und Kinder, einen großen Wert beimißt und dafür große Mittel aufwendet. Auch die großen bakteriologischen und biologischen Institute in den großen Städten und Universitäten, die wir besucht haben, sind in voller, fruchtbarer, wissenschaftlicher und praktischer Tätigkeit. Besonderen Wert legt man auf die Pflege der Gesundheit der heranwachsenden Arbeiterjugend. Zahlreiche Kindererholungs- und Erziehungsheime, Ferienkolonien, Waisenhäuser, Findelhäuser, Häuser für Mütter- und Säuglingspflege und dergleichen sind Beweise dafür. Für die Verbreitung von hygienischer Aufklärung und Belebung des Interesses für gesundheitsgemäße Lebensführung wird eine sehr lebhafte Propaganda getrieben. Wir sahen z. B. ein sehr vollständiges, mit Bildern, Statistiken, Propagandaschriften und guten Modellen und anderen Demonstrationsobjekten ausgestattetes Institut für hygienische Volkserziehung in Rostow mit Bibliothek, Vorträgen mit Lichtbildern, Films usw. Solche Institute sind in den meisten größeren Städten eingerichtet. Wir besuchten auch ein ambulantes, in einem Eisenbahnwagen eingerichtetes, sehr vollständiges und zweckmäßiges, der Belehrung über Malaria gewidmetes Institut.

Im Rahmen dieser sanitären Organisationen war auch die Malariabekämpfung eingeschlossen. Die Zahl der registrierten Malariakranken betrug nach Dobreitzer im Jahre 1923 6 Millionen. Registriert konnten aber vorläufig im allgemeinen nur die Malariakranken werden, die sich freiwillig behufs Behandlung beim Arzt melden. Schon die großen Entfernungen, die dünn gesäten Malariastationen und die allgemein spärliche Gelegenheit zur ärztlichen Hilfe verhindern es, daß alle Malariakranken bekannt und registriert werden. Die registrierten Zahlen sind deshalb viel zu niedrig. Nach

Dobreitzer soll man sie mit 2—2½ multiplizieren. Vielleicht aber ergibt das eine noch zu niedrige Schätzung.

Die Malaria schien im allgemeinen in Rußland ihren Gipfelpunkt vorläufig im Jahre 1923 erreicht zu haben, mit Ausnahme der Verbreitung der Malaria in der Ukraine, wo sie noch weiter zugenommen hatte. In Charkow waren im Jahre 1923 bis zum 1. Juni 8721 Fälle registriert worden, im ganzen Jahre 28 823 Fälle. Im Jahre 1924 aber bis zum 1. Juni schon 21 316 Fälle. Im Jahre 1923 fiel dort die höchste Erhebung der Malariakurve in den Juni, im Jahre 1924 schon in den Mai. Man erwartete eine zweite Spitze im August, die im Jahre 1923 fehlte.

Nur in der Wolgarepublik der Deutschen hatte die Malariakurve noch im Jahre 1923 zwei Spitzen — eine im Mai, die andere im August — gezeigt (Bericht von Dr. Lorenzoff), im übrigen europäischen Rußland fehlte die zweite Spitze im Hochsommer und Herbst 1923. Man hoffte deshalb für 1924 überall ein Nachlassen der Malaria, was sich auch (mit Ausnahme der Ukraine) bestätigt hat. Die Mai-Juni-Spitze hatte, abgesehen von der Ukraine, sonst in den Kurven, die uns demonstriert wurden, die Höhe von 1923 bei weitem nicht erreicht und war vielfach schon wieder abgefallen, so daß, wenn nicht eine zweite Herbstspitze sich ausgebildet hat, was für die meisten Gegenden unwahrscheinlich ist, die Malaria von 1924 hinter der Epidemie von 1923 erheblich zurückgeblieben sein dürfte. Ob aber die Prognose auch für die Zukunft günstig zu stellen ist, wird hauptsächlich davon abhängen, ob die in vielen Gegenden leider im Jahre 1924 beobachtete Mißernte — besonders empfindlich war der Ernteausfall im Wolgagebiet, Gouvernement Saratow, Republik der Wolgadeutschen, Kasan usw., was sich im Jahre 1925 zum Teil wiederholte — durch Zufuhr von Getreide aus anderen Orten und andere Hilfe rechtzeitig ausgeglichen werden kann oder wieder zur Hungersnot in den betreffenden Gegenden führt.

Außer den Malariastationen in den größeren bakteriologischen Instituten (Moskau, Charkow, Rostow, Saratow und andere — im ganzen nach Dobreitzer 13 Stationen) waren zur Bekämpfung der Malaria noch weitere 112 Malariastationen eingerichtet worden, die mit Ärzten und Hilfspersonal, Laboratorien, Mikroskopen und Ambulanzen ausgestattet waren. In dem Gebiet jeder Station waren nach Bedarf Malariapunkte oder Malariaposten eingerichtet, in denen der Dienst von den Distriktsärzten oder von Feldschern ausgeübt wird. Sie beschäftigten sich hauptsächlich mit der ambu-

lanten Behandlung der Kranken, der Verteilung von Chinin und der Anfertigung von Blutpräparaten, die in den Malariastationen untersucht werden. Auffallend war uns die ungleichmäßige Verteilung der Stationen und ihre ungleichmäßige Besetzung mit Personal. So hatte die Wolgarepublik der Deutschen bis zur Zeit unseres Besuches überhaupt keine Malariastation gehabt, erst 1924 wurde eine solche vorbereitet. An anderen Orten, z. B. in Persianowska, einem Städtchen von 2500 Einwohnern, trafen wir eine Malariastation, die mit zwei Ärzten, einem Laboratoriumsassisten, einem Entomologen (Dame) und einem Studenten ausgerüstet und nur für den Ort und seine nächste Umgebung bestimmt war. Bei dieser reichlichen Besetzung war es dieser Station ausnahmsweise möglich, sämtliche Einwohner des Ortes wiederholt auf Malaria zu untersuchen. Sie erwiesen sich in großem Umfange als infiziert (1829 von 2500 Einwohnern). Auf meine Frage, warum diese Station so reichlich mit Personal usw. im Gegensatz zu anderen Stationen ausgestattet sei, wurde mir erklärt, daß Persianowska zu den wenigen Musterstationen gehöre, die man absichtlich mit Personal usw. reichlich versehen habe, damit sie bald Erfolge in der Malariabekämpfung aufzuweisen hätten. Damit hofft man, benachbarte Gemeinden zu veranlassen, sich aus eigenen Mitteln solche Stationen einzurichten, da die Staatsmittel zur Malariabekämpfung nicht genügen.

Die Behandlung der Malaria wird nach sehr verschiedenen Prinzipien und Methoden ausgeübt. Vielfach auch in den Krankenhäusern, summarisch ohne viel zu individualisieren. Ich wurde veranlaßt, in Moskau über die Grundsätze der Malariabehandlung einen Vortrag zu halten, ebenso Colonel James über die Chininprophylaxe.

Palästina.

Im Frühjahr 1925 besuchte die Kommission Palästina. Als dort im Kriege die britische Okkupation einsetzte, herrschte die Malaria fast überall in schwerer Form, und die epidemischen Ausbrüche der Krankheit unter den englischen Truppen und die Häufigkeit perniziöser Form zwangen die militärischen Behörden sehr bald zu energischen Maßnahmen. Aber eine regelrechte Organisation des Gesundheitsdienstes wurde erst nach Friedensschluß eingerichtet. Die Malariabekämpfung wurde dem allgemeinen Sanitätsdienst angegliedert mit einem zahlreichen Personal von Ärzten

und niederen Funktionären. Daneben wurde ein Malariabeirat eingerichtet, der den Direktor des Gesundheitsdienstes in allen Malariafragen beraten sollte. Neben dieser offiziellen Organisation existieren noch zwei mehr private Einrichtungen, nämlich die Malaria Survey Section der Rockefeller-Stiftung, die einen Teil der Malariabekämpfung in Palästina auf ihre Kosten übernommen hat und der Malaria Research Unit, der sich mit der Malariabekämpfung in den jüdischen Kolonien beschäftigt. Diese beiden Organisationen arbeiten unter und in vollem Einklang mit der Leitung des Sanitätsdienstes. Am leichtesten war die Malariabekämpfung in den großen Städten. Es handelte sich dabei, wie ja schon Mühlens und andere vor dem Kriege festgestellt hatten, darum, die Zisternen und Brunnen der Städte für die Brut des Bifurkatus ungeeignet zu machen. Das ist mit rücksichtsloser Strenge geschehen, und die Malaria ist in den drei großen Städten Jerusalem, Jaffa und Haifa bis auf ein Minimum zurückgegangen. Ob dieser günstige Zustand dauernd sein wird und sich nicht ändert, wenn in Zukunft Jerusalem z. B. mal eine zentrale Wasserversorgung erhält, wird abzuwarten sein. Auch in den ländlichen Gebieten war der Kampf gegen die Malaria in den Ortschaften, in denen es sich hauptsächlich um Zisternen als Brutplätze handelte, leicht und wurde rücksichtslos durchgeführt. In anderen Ortschaften, in denen der Anophelismus durch Sümpfe, Berieselungskanäle, kleine versumpfte Flußläufe bedingt war, gestaltete sich der Kampf natürlich schwieriger und kostspieliger, aber es stehen den Hygienikern unter der Direktion von Kligler für die jüdischen Kolonien ja sehr reichliche Mittel zu Gebote. Im übrigen hat aber dieses System der vorzugsweisen Bekämpfung der Malaria durch antilarväre Maßnahmen auch in Palästina trotz der sonst so günstigen Bedingungen dafür in den Gebieten haltmachen müssen, wo es sich um große Sümpfe handelt, langsam fließende große Ströme, kurz vor ihrer Mündung ins Meer und ähnliches. Aber die jüdische Kolonisation ist ja vorläufig in der Lage, sich die für ihre Zwecke günstigen und leicht zu assanierenden Plätze aussuchen zu können.

In Spanien haben wir nur an wenigen Stellen einen schweren Charakter der Malaria getroffen; trotz der weiten Verbreitung der Krankheit scheint sie doch einen milden Charakter zu haben. Es wird das von den spanischen Kollegen selbst darauf zurückgeführt, daß in Spanien eine Überproduktion von Ärzten besteht, und daß sowohl die Ärzte wie die Bevölkerung selber bei jedem Unwohl-

sein, mag es durch Malaria bedingt sein oder nicht, Chinin verordnen oder selber einnehmen. Darauf ist es wohl auch zurückzuführen, daß trotz des heißen Klimas die Tropikaform der Malaria nur eine geringe Rolle spielt, und daß selbst in den weiten Gebieten der Reiskultur, namentlich dort, wo diese Kultur schon älteren Datums ist und die Bevölkerung dadurch wohlhabend geworden ist, die Malaria eine ganz geringe Bedeutung hat trotz eines überreichlichen Anophelismus, während in den neuer angelegten Reiskulturgebieten die Bevölkerung, die noch mit wirtschaftlichen Schwierigkeiten zu kämpfen hat, weit mehr unter der Malaria leidet. Der Kampf gegen die Malaria hat in Spanien erst im Jahre 1920 begonnen, und eine Gesetzgebung gegen Malaria besteht erst seit dem vorigen Jahre. Ich halte das aber für sehr zweckmäßig, da man diese Malariagesetze erst gemacht hat, nachdem man einige Jahre lang hat Erfahrungen sammeln können. Die Malariabekämpfung ist streng zentralisiert. Sie wird von einem Zentralkomitee, dessen Seele Prof. Pittaluga ist, geleitet. Ihr Grundprinzip ist die Bonifikatio humana, d. h. die gründliche Behandlung aller Kranken und Keimträger. Alle anderen Maßnahmen haben nur einen sekundären Charakter. Es ist aber vielleicht interessant zu erwähnen, daß man auch in Spanien die Gambusia als antilarväres Mittel eingeführt hat; diese Fischchen haben sich fast überall dort, wo sie eingesetzt wurden, außerordentlich vermehrt und zum Teil wirklich wesentlich zur Larvenverminderung beigetragen. Da diese Gambusiazuchten und ihre Verwendung fast nichts kosten, kann man sich mit ihrer Einführung an geeigneten Orten ja durchaus einverstanden erklären, aber als ein zuverlässiges Kampfmittel gegen die Malaria kann die Verwendung der Gambusien wohl nicht gelten.

Bei unseren Malariastudien bot sich uns auch die willkommene Gelegenheit, über das Vorkommen von viszeraler Leishmaniose in Spanien etwas zu erfahren und selbst einige Fälle davon zu beobachten, was uns Prof. Pittaluga dankenswerterweise mehrfach ermöglichte. Es herrscht jetzt in Spanien eine weitverbreitete Endemie der Krankheit, sie ist durchaus nicht auf die Küstengebiete oder die dem Mittelmeer benachbarten Teile des Landes beschränkt; aus den Zentralprovinzen und den westlichen Provinzen (Madrid, Toledo, Caceres) sind schon etwa 100 autochthone Fälle bekannt. Im ganzen handelt es sich um fast 700 Fälle, von denen etwa in der Hälfte die Diagnose durch Milzpunktion, in der anderen

Hälfte durch klinische und hämatologische Untersuchung und auf Grund der prompten Wirkung von Antimonpräparaten gestellt wurde. Die Erkrankten waren zum allergrößten Teil Kinder, doch wurden auch einige Fälle bei Erwachsenen gefunden. Die Erkrankungen kommen, unabhängig von der sozialen Lage der Familien — auch bei Wohlhabenden — vorzugsweise in ländlicher Umgebung, bei Madrid z. B. in Vororten mit Gärten und Villen, vor. Bei Tieren (Hunden), die aus Leishmaniahäusern stammten, wurde in 11% der untersuchten Tiere (52) Infektion festgestellt.

Es kommen auch zahlreiche Fälle von Hautleishmaniose in Spanien vor.

Die Ergebnisse der Brechweinsteinbehandlung sind recht gut, auch andere Antimonpräparate (Stibenyl, Heyden 661, jetzt Antimosan genannt, Bayer 211 und 212 usw.) wurden, z. T. mit gutem Erfolg, versucht.

Damit möchte ich meinen Bericht schließen. Er konnte natürlich nur sehr lückenhaft sein; ausführliche Berichte über die im vorigen Jahre ausgeführten Reisen sind im vorigen Jahre erschienen. Ich lege ein solches Exemplar hier zur Einsichtnahme auf den Tisch des Hauses nieder.

Diskussion.

Steudel: Ich möchte die Frage richten, ob in Rumänien Saisonmalaria ist, oder ob die Rumänen das ganze Jahr hindurch die Malariaprophylaxe von 2mal 1 g wöchentlich durchgeführt haben.

Ruge fragt an, ob tatsächlich pro Jahr und Kopf 700 Mark für die Malariabekämpfung zur Verfügung stehen.

Nocht (Schlußwort): In Rumänien herrscht im allgemeinen Saisonmalaria, die Chininprophylaxe ist im allgemeinen nur während der Malariasaison durchgeführt worden. Herrn Ruge darf ich mitteilen, daß die von mir mitgeteilten Zahlen über die Assanierungskosten in Palästina keine Durchschnittszahlen sind, sie sollten nur zeigen, welche Höhe der Kosten unter Umständen dort noch tolerabel erschien.

Immunisierung gegen Malaria.

Von

Prof. Dr. **Albert Plehn,** Berlin.

Man nimmt im allgemeinen an, daß eine künstliche Immunisierung, d. h. ein Schützen des Organismus gegen die Folgen einer Infektion — Schutz gegen die Infektion selbst bezeichnet man nicht als Immunisieren — nur bei solchen Krankheiten möglich ist, gegen welche ein Schutz auch auf natürlichem Wege zustande kommt. Das geschieht bekanntlich meist durch Überstehen der betreffenden Krankheit.

Für die Malaria gilt die Regel, daß ihr Überstehen einen natürlichen Schutz nicht gewährt, daß vielmehr die Neigung zu Neuerkrankungen wachsen soll, wobei allerdings oft schwer zu entscheiden ist, ob es sich um Neuinfektionen oder um Rückfälle handelt.

Die Beobachtungen, welche wir bei der Malariabehandlung der Paralytiker machten, haben bewiesen, daß diese alten Anschauungen nicht unbedingt richtig sind. So sicher, wie die erste künstliche Infektion mit Tertiana zu einer Erkrankung führt, die nur ausnahmsweise spontan heilt, so häufig bleibt eine zweite Infektion erfolglos, oder führt nur zu wenigen leichteren Anfällen, die dann von selbst ausbleiben. Dabei scheint es ohne Belang zu sein, ob die erste Infektion infolge von Chiningebrauch oder spontan erlosch. In letzterem Falle findet man nicht selten noch längere Zeit Parasiten im Blut, ohne sonstige Krankheitszeichen. Eine dritte Infektion pflegt fast immer wirkungslos zu sein. Hier hätten wir also eine erworbene Immunität. Sie scheint Jahr und Tag vorzuhalten. Um sie künstlich zu erzeugen, brauchte man also nur die Tertianainfektion nach einigen Anfällen mit Chinin abzuschneiden, dann von neuem zu infizieren und wiederum zu unterbrechen, falls die zweite Infektion Erfolg hatte. Ausnahmsweise käme vielleicht noch ein drittes Mal in Betracht. Praktisch würde man dieses Verfahren wohl nur in besonderen Fällen anwenden. Wir sind ja in der Lage, die noch unbehandelte Tertiana mit höchstens 3 Chiningaben — zusammen 3 g Chinin —

endgültig zu heilen (Sterilisatio magna)[1]), und man würde das in den seltenen Fällen wiederholen, wo es ein Rezidiv gibt, oder wo eine Neuinfektion ausnahmsweise zur Neuerkrankung führt. Zweimal haben wir die Tertianainfektion (Experimenti causa) — sogar während der primären Latenzperiode mit 2 Gaben von 1,2 g Chinin an 2 aufeinanderfolgenden Tagen — endgültig vernichtet.

Man hätte also nur Veranlassung, Leute bereits in der Heimat auf die angegebene Weise zu schützen, wenn sie unter besonders ungünstigen Umständen Gegenden mit besonders bösartiger Tertiana aufsuchen müssen. Solche gibt es bekanntlich; z. B. in Rußland.

Anders liegt die Sache bei der Tropika; wenigstens für den Europäer. Daß die Neger an den tropischen westafrikanischen Malariaherden z. T. selbst gegen künstliche Infektion immun sind, haben eigene Experimente zeigen können[2]). Das Erstlingsfieber verläuft beim tropikageimpften Paralytiker tödlich, wie in Kamerun, wenn man nicht rechtzeitig eingreift; allerdings nur ausnahmsweise gleich in den ersten Tagen wie dort. Trotzdem haben sich Todesfälle bei unsern Paralytikern trotz aller Vorsicht nicht immer vermeiden lassen. Auch läßt sich die Infektion hier nicht mit Chinin abscheiden, wie bei der Tertiana, sondern sie wird nur latent. Die späteren Rezidive verlaufen dann wohl etwas leichter, heilen aber doch nur ganz ausnahmsweise spontan, und die zweiten und folgenden Neuinfektionen führen ebenfalls zur Erkrankung. Diese ist dann ebenfalls so schwer, daß früher oder später Chinin erforderlich wird. Nur zweimal beobachteten wir die Spontanheilung eines Rezidivs, und auch da nur nach dem Unterbrechen einer Vorbehandlung, von der gleich die Rede sein soll[3]).

---

[1]) Wir geben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 1,2 g Chinin. bimur. intramuskulär, ohne Rücksicht auf die Fieberphase, und am dritten Tage noch 0,6 in derselben Weise. Das einzige Mal, wo wir danach einen spontanen Rückfall beobachteten, handelte es sich um einen natürlich Infizierten, der bereits mit einem Rezidiv zur Aufnahme kam. Auch in der Dalldorfer Irrenanstalt, welche diese unsere Behandlungsweise übernommen hat und sie nun fast 3 Jahre lang anwendet, ist von Rückfällen nichts bekannt geworden.

[2]) Weiteres über Malaria; Immunität und Latenzperioden. G. Fischer, Jena 1901.

[3]) Mit diesem verschiedenen immunisatorischen Verhalten der beiden Parasitenformen hängt es meiner Meinung nach zusammen, daß Mühlens und Sfarčić in Dalmatien bei älteren Leuten ganz überwiegend Tropika fanden. Gegen Tertiana waren diese Leute im Laufe der Jahre immun geworden.

Es gelingt nämlich nicht nur, die Infektionswirkung durch kleine Chininmengen so abzuschwächen, daß keine oder nur kurze und leichte Erkrankung eintritt und Spontanheilung ohne therapeutische Chiningaben erfolgt, sondern man kann es durch längere Fortsetzung oder Wiederholung dieses Vorgehens in Verbindung mit Neuinfektionen dahinbringen, daß schließlich selbst die intravenöse Einverleibung von 2 ccm schwerstinfizierten Blutes reaktionslos, oder fast reaktionslos, ertragen wird. Gegen die subkutane Infektion, wie sie der natürlichen durch die Mücke entspricht, in dieser Weise zu schützen, gelingt sicher und leicht. Anfangs beobachtet man zuweilen noch leichte, kurzdauernde Fieberbewegungen (Immunisierungsfieber), und häufig finden sich wochen- und monatelang bei diesen klinisch gesunden Leuten Parasiten, die jeweils nach den kleinen Chiningaben zu verschwinden pflegen.

Die beste Wirkung scheint erreicht zu werden, wenn man die Infektionen bei anfangs schwachem Chininschutz 8—14tägig subkutan wiederholt, und diesen dann bei intravenösen Infektionen steigert, ohne doch über 0,5 oder 0,6 g Chinin oder Euchinin hinauszugehen[1]). Die Technik muß hier noch weiter ausgebildet werden, namentlich damit der volle Schutz in möglichst kurzer Zeit erreicht wird. Die Erfahrungen lassen sich da nur langsam sammeln, denn nicht jeder Paralytiker ist für diese Versuche zu verwenden. Man darf doch nicht vergessen, daß die meisten dem Krankenhaus zugeführt werden, um von ihrer Paralyse geheilt, und nicht, um gegen Tropenmalaria immunisiert zu werden.

Über die Art, wie die beiden Parasitenformen einander beeinflussen, wenn sie nacheinander einverleibt werden, will ich hier nur sagen, daß geheilte Tertiana nicht den geringsten Einfluß auf den Verlauf einer späteren Tropikainfektion ausübt, und daß umgekehrt eine latente Tropikainfektion durch spätere Impfung mit Tertiana manifest werden kann, und zwar ohne daß etwa gleichzeitig auch Tertianaparasiten in der Peripherie erscheinen, d. h. ohne daß eine Mischinfektion zutage tritt.

Das kann auch während der „primären Latenzzeit“ der Tropika

[1]) Wir haben 0,6 nur gegeben, weil noch größere Vorräte von Tabletten zu 0,3 aus der Kriegszeit vorhanden waren, die aufgelöst wurden. 0,5 genügt vollständig, wie wir uns später überzeugten. Euchinin hatten wir ebenfalls noch reichlich und setzten 0,6 in seiner Wirkung — durchaus willkürlich — 0,5 Chinin gleich.

geschehen. Wir kennen einen Fall aus einer hiesigen Anstalt, wo ein sicher reiner Tertianastamm — er hatte als solcher bereits einige Dutzend Passagen durchgemacht — übertragen und dann weiterverimpft wurde. Alle 6 Infizierten starben, bis wir beim siebenten feststellen konnten, daß es sich um Tropika gehandelt hatte.

Hier läge also der Fall vor, daß nach Verimpfung einer Parasitenform sich die andere mit allen ihren klinischen Erscheinungen entwickelte. Ich glaube allerdings, ihn nicht so, sondern im oben angegebenen Sinne deuten zu müssen.

Ferner ist es auffällig, daß nach abgeheilter Infektion bei Neuinfektion mit Tropika die Inkubationszeit sich zuweilen außerordentlich verkürzt: bis auf 1—3mal 24 Stunden, und zwar auch dann, wenn vor dem Fieberausbruch Parasiten im Blute fehlten. Es findet also eine Art von Sensibilisierung durch die erste Erkrankung statt. Voraufgegangene Tertiana scheint ebenso auf die Tropika zu wirken.

Diese Erscheinung erklärt die in Malariländern nicht selten gemachte Beobachtung, daß nach Gelegenheit zur Neuinfektion, Fieber mit Parasiten in kürzester Frist ausbricht — nicht erst nach den gewöhnlichen 12—14 Tagen.

Wie kann man diese immunisatorischen Vorgänge erklären?

Nach den in der Bakteriologie und Serologie herrschenden Anschauungen mußte man annehmen, daß unter der Wirkung spezifischer Reize Stoffe gebildet werden und ins Blut gelangen, welche das Antigen binden bzw. vernichten. Ich drücke mich ganz allgemein aus, denn diese Vorgänge sind wohl immer noch strittig oder dunkel.

Wir haben versucht, die Frage für die Malaria zu prüfen und verfuhren folgendermaßen:

Zunächst ließ sich durch Vergleich — im Gegensatz zu de Langen und Roskott — feststellen, daß die Parasiten durch Defibrinieren und Waschen mit Ringerlösung bis zur völligen Eiweißfreiheit dieser, nicht wesentlich geschädigt werden bzw. an Zahl abnehmen. Auch nach 24 und 2mal 24 Stunden blieb der Prozentsatz der infizierten Blutzellen ziemlich der gleiche wie im unbehandelten Blut, einerlei ob bei Zimmer-, bei Körper- oder bei Fiebertemperatur verglichen wurde. Für diese Untersuchungen ist nur stark infiziertes Tropikablut zu brauchen, weil nur bei diesem die parasitenführenden Zellen so zahlreich sind, daß die Zählungsergebnisse nicht von Zufälligkeiten abhängen. — Wir haben dann zu den gewaschenen Blutkörperchen anstatt der Ringer-

lösung in entsprechender Menge Serum von Tropikarekonvaleszenten zugesetzt, die spontan entfiebert waren, und zwar sowohl von solchen, die noch Parasiten führten, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen, wie von solchen ohne Parasiten. Einmal konnten wir dadurch erweisen, daß der Serumspender immun war, daß er 2 ccm Tropikablut intravenös ertrug, ohne, trotz Provokation, krank zu werden oder Parasiten zu zeigen.

Die Parasitenzahlen in diesen Aufschwemmungen wurden mit denen im gleichzeitig entnommenen unbehandelten Blut nach 24 und 2mal 24 Stunden Verweilen in Zimmer-, Körper- und Fiebertemperatur verglichen. Auch hier haben wir keine wesentlichen Unterschiede gefunden.

Endlich wurden dieselben Vergleiche mit einem Serum angestellt, welches von Schwerinfizierten auf der Höhe der Chininwirkung und des Parasitenunterganges entnommen war. Dabei ging ich von dem Gedanken aus, daß es vielleicht erst des direkten oder indirekten spezifischen Reizes durch das Chinin bedürfe, um die Bildung, spezifischer, parasitizider Stoffe und ihre Abgabe ins Blut anzuregen. Aber auch hier war das Ergebnis negativ: Die infizierten Blutkörperchen waren nach dem Zusatz des Serums der fiebernden Chininisierten ebenso zahlreich wie im Original- bzw. Ringerblut. Bemerkenswert ist, daß der Leiter unserer chemisch-physiologischen Abteilung, Dr. Pinkussen, einmal in den roten Blutzellen und einmal im Serum der Chininbehandelten, von denen das Serum stammte, Chinin qualitativ nachweisen konnte. Die Einzelheiten der Technik werden an anderer Stelle mitgeteilt werden. Das geht aus diesen Versuchen jedenfalls hervor, daß die Parasiten und ihre Gifte nicht durch Antikörper vernichtet bzw. unschädlich gemacht werden, welche in die Blutbahn gelangen.

Vielleicht mögen die bei der Malaria bekanntlich stets gewucherten Endothelzellen in Milz und Leber — den Stätten des physiologischen Erythrozytenunterganges — unter dem direkten oder indirekten Reiz des Chinins eine gesteigerte Tätigkeit entfalten und in erster Linie die infizierten Blutzellen zerstören, so daß die Parasiten als obligate Zellschmarotzer zugrunde gehen müssen. Die bekannten Ablagerungen von eisenhaltigem Pigment in diesen Zellen sprechen für ähnliche Vorgänge.

Vielleicht mag es sich doch um sezernierte Parasitengifte handeln, welche auf den Chininreiz in bestimmten Organen entstehen, aber von den Parasiten abgefangen werden, bevor sie in den allgemeinen Kreislauf gelangen. Antikörperbildung und Parasitenuntergang könnten in demselben quantitativen

Wechselverhältnis stehen, wie es Blutzelluntergang und Blutzellneubildung unzweifelhaft oft tun. Für letzteren Vorgang würde es sprechen, daß, wenigstens an den Tertianaparasiten, Veränderungen unter der Chininwirkung zu beobachten sind, was nicht möglich wäre, wenn die Wirtszellen vor der Parasitenvernichtung abgefangen würden.

Aber das sind hypothetische Erklärungsversuche.

Wenn die Chininwirkung versagt, wird man annehmen dürfen, daß die Zellen, welche sonst auf den Chininreiz, sei es direkt, sei es indirekt durch ihre Sekretionsprodukte, die Parasiten vernichten, unter besonders ungünstigen äußeren Umständen die Fähigkeit verlieren, auf diesen Reiz anzusprechen. So könnte man verstehen, daß es in Fällen solcher „Chininresistenz" oft nichts nützt, die Chiningaben zu vergrößern: Der Organismus reagiert hier auch auf den Reiz größerer Chiningaben nicht mehr.

Ebenso kann man so die heute wohl kaum mehr zu leugnende Tatsache begreifen, daß kleinere, in größeren Zwischenräumen gegebene Chiningaben oft wirksamer sind, als gehäufte große. Zu starke Reize lähmen (also hier die parasitizide Tätigkeit der Zellen), und kontinuierlicher Reiz hört schließlich auf, als Reiz zu wirken. Ich darf hier auch an die Beobachtungen erinnern, welche Mühlens vor 5 Jahren über die „Malariabehandlung mit kleinen Chinintagesdosen" mitteilte[1]).

Aber welche Hypothese man auch bevorzugen will, Tatsache ist, daß es gelingt, durch eine Kombination von wiederholten Hautinfektionen mit diskontinuierlichen kleinen Chiningaben den Menschen ohne wesentliche Gesundheitsstörungen in einen Zustand zu versetzen, in welchem er selbst so brutale Infektion verträgt, wie die intravenöse Einverleibung von 2 ccm eines Tropikablutes, dessen Blutzellen zu 10—20% und mehr, Parasiten führen. Gegen Hautinfektionen, wie sie der natürlichen Ansteckung entsprechen, ist der Schutz leicht und sicher zu erzielen.

Bringen diese Tatsachen etwas praktisch Neues?

Nein, m. H.! — Bereits vor 24 Jahren, und seitdem wiederholt, habe ich darauf hingewiesen, daß die diskontinuierliche Anwendung von Chiningaben, deren Größe weniger als die Hälfte der für die Therapie gebräuchlichen beträgt, in weitgehendem Maße gegen Erkrankung schützt, und ich habe bereits damals diesen Vorgang als einen immunisatorischen, und die anfänglich etwa auftretenden geringen

[1]) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 24, 10. Mai 1920.

Fieberbewegungen als „Immunisierungsfieber“ bezeichnet[1][2][3]. Der exakte Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung ließ sich damals nicht erbringen, denn es mußte immer ungewiß bleiben, ob wirklich Neuinfektionen stattfanden, gegen die man sich begreiflicherweise mit allen Mitteln zu schützen suchte. Das Ergebnis einer (von anderen Gesichtspunkten aus) vorgenommenen künstlichen Infektion eines Europäers blieb nicht eindeutig.

Bereits damals konnte ich beobachten, daß die Zuverlässigkeit des Schutzes mit der Dauer der Immunisierung wächst, so daß man schließlich mit den Folgen einer Infektion überhaupt nicht mehr zu rechnen brauchte.

Bereits damals zeigte sich, daß der Schutz um so sicherer eintrat, je länger die Prophylaxe vor dem etwaigen Immunisierungsfieber durchgeführt werden konnte, d. h. nach meinen heutigen Erfahrungen, wenn zunächst wiederholte leichtere Infektionen stattfanden, welche durch die kleinen Chininmengen niedergehalten, nicht ausgetilgt werden.

Als Verbesserung der damaligen Technik darf gelten, daß wir heute mit der doppelten Prophylaxe beginnen, um bald intravenös infizieren zu können, während wir sie damals erst anwandten, wenn die einfache nicht ausreichte. Heute machen wir es also umgekehrt.

Der erste Einwand, den ich erwarte, ist: Beim geimpften Paralytiker ist das alles ganz anders, als bei der natürlichen Infektion Gesunder. Nun, m. H.! Wir alle wissen, daß die Malaria bei verschiedenen Stämmen in verschiedenen Gegenden verschieden verläuft, auch wenn die Form der Parasiten die gleiche ist: Der Krankheitsverlauf wird eben vom infizierten Organismus bedingt, und dieser bewirkt auch die Heilungs- und Immunisierungsvorgänge. Aber mehr wie sterben an seiner Impfmalaria kann auch der Paralytiker nicht, und daß er dies fast ausnahmslos tut, wenn er nicht rechtzeitig behandelt wird, das haben wir trotz aller Sorgfalt leider oft genug erfahren müssen. Kann man ihn also nicht nur vor dem Tode, sondern selbst vor ernsterer Erkrankung mit Sicherheit schützen, so dürfte man wohl berechtigt sein, ähnliche

---

[1] l. c.

[2] „Die Malaria der afrikanischen Negerbevölkerung, besonders in bezug auf die Immunitätsfrage“. G. Fischer, 1902.

[3] „Über Malariaimmunität“. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Bd. 10.

Erfolge auch für Nichtparalytiker zu erwarten. Ausnahmen wird es überall geben.

Der springende Punkt ist, daß der Schutz bereits in der Heimat erstrebt und erreicht werden soll, während der zu Schützende die etwaigen leichten Immunisierungsfieber nicht nur bei der besten körperlichen Verpflegung, sondern auch im seelischen Gleichgewicht bzw. in der gehobenen Stimmung durchmachen kann, welche die angehenden Kolonialpioniere oft beherrscht. Der Schutz wird sich dann später auch unter ungünstigeren Umständen bei natürlichen Neuinfektionen in der Malariagegend mit kleinen Chininmengen aufrechterhalten lassen.

Die Tatsache, daß das seinerzeit in Kamerun wirklich gelang, spricht jedenfalls gegen einen Unterschied zwischen der Wirkung natürlicher und künstlicher Infektion.

Kommen solche Immunisierungen praktisch in Betracht?

Unter Umständen sicher. Erste Voraussetzung wäre, daß Malariablut von Nichtparalytikern zur Verfügung steht. Wenn das Paralytikerblut bei den Fachleuten auch ganz allgemein als nichtinfektiös in bezug auf die Syphilis gilt, so wird man Bedenken gegen seine Einverleibung doch berücksichtigen müssen. Aber in den Kolonialhospitälern und in Instituten, wie das hiesige, dürfte es an Infektionsmaterial von Nichtparalytikern nur ausnahmsweise mangeln. In Kamerun wäre das sicher nie der Fall gewesen. Dort erkrankten vor Einführung der Prophylaxe bereits im Monat des Eintreffens 65%, im zweiten Monat 100%, im dritten 113% der Neuankömmlinge. Ein großer Teil von ihnen siedelte sehr bald nach entfernten Stationen über und mußte dort bei den unvermeidlichen ersten und bekanntlich besonders gefährlichen Fiebern, nicht nur die bescheidensten Bequemlichkeiten, sondern auch die ärztliche Hilfe und sachverständige Pflege vollkommen entbehren. In vielen der Zivilisation neu zu erschließenden tropischen Fieberländern liegen die Dinge ganz ähnlich. Da wäre es dann allerdings erwägenswert, ob man die Kolonisten nicht durch künstliche Infektion und Immunisierung in der Heimat oder in einem Tropenhospital gegen die gefährlichen Folgen der ja doch unvermeidlichen natürlichen Infektion schützen sollte.

Es ist damit ganz ähnlich, wie mit der künstlichen Übertragung der echten Blattern zu Epidemiezeiten. Der Gedanke erscheint zunächst widersinnig, und doch lehrt die Erfahrung, daß die in der verschiedensten Weise künstlich Infizierten fast ausnahmslos nur

ganz leicht erkranken und oft jede Allgemeinreaktion ganz vermissen lassen, während der Seuche sonst 30—40% der infolge natürlicher Infektion Befallenen erliegen.

Ein zweites Beispiel würden kriegerische Unternehmungen in schweren Fiebergegenden liefern. Man denke an die Erfahrungen des letzten Krieges!

Was hätte es für die Schlagfertigkeit unserer Truppen im Balkangebiet bedeutet, wenn ihnen ihre schweren Fieber durch Immunisierung, z. B. in der Ausbildungszeit, hätten erspart werden können! Die Gesundheitsstörungen durch das Immunisierungsfieber — falls es überhaupt eintritt — sind kaum größer als bei den bekannten Schutzimpfungen gegen Typhus, und der später auch im Felde noch nötige Gebrauch von halben Grammen belästigt nicht und beeinträchtigt deshalb auch die Dienstfähigkeit und Dienstfreudigkeit nicht.

Daß der bei diesem Verfahren so sehr viel geringere Chininbedarf unter Verhältnissen, wie sie z. B. im Ostafrikanischen Feldzug herrschten, von größtem Wert gewesen wäre, und auf dem Balkan dadurch mindestens große Geldsummen hätten erspart werden können, ist wohl nicht zu bezweifeln.

Nötig ist zunächst die praktisch-vergleichende Prüfung des Verfahrens bei einer Kolonialarmee von europäischen Truppen, um festzustellen, ob es sich unter den außergewöhnlichen Bedingungen eines tropischen Feldzuges ebenfalls bewährt, bzw. welche Modifikationen diese Bedingungen evtl. erfordern.

Diskussion.

Mühlens: Die überaus anregungsreichen und wichtigen Versuche und Beobachtungen von Herrn Kollegen Plehn dürften zweifellos großes Interesse in weiten Kreisen finden.

Unsere Hamburger Beobachtungen bezüglich der Immunität von mit Malaria tertiana geimpften Paralytikern nach erfolgter Chininbehandlung stimmen nicht ganz mit den Beobachtungen von Plehn überein. Wir konnten wiederholt Paralytiker, die von ihrer Tertiana mit Chinin geheilt waren, nach 2—6 Monaten reinfizieren, derart, daß auch bei diesen Reinfektionen heftige Fieberanfälle auftraten. Unter anderem gelang es auch, einen Patienten zum dritten Male zu infizieren. Ferner wurde die Möglichkeit der Reinfektion mit dem eigenen Parasitenstamme festgestellt, der inzwischen durch andere Menschenpassagen gegangen war. Schließlich gelang es auch, einen Patienten, der eine Tertianainfektion durchgemacht hatte, nachträglich mit Quartana zu infizieren. Derartige Beobachtungen veranlaßten uns seinerzeit zu der Annahme, daß von einer absoluten Immunität nach überstandener Malaria bei

Paralytikern keine Rede sein könne. Allerdings muß zugegeben werden, daß mitunter die Reinfektionen leichter verlaufen als die primären.

In Hamburg hatten wir Gelegenheit, eine ähnliche Beobachtung wie Herr Plehn über das Auftreten von Tropika nach Tertianaimpfung machen zu können, bei der wir aber eine andere Erklärung annehmen mußten. Von einem Patienten, der anscheinend nur Tertianaparasiten im Dicken-Tropfen-Präparate hatte, wurden Paralytiker geimpft. Von diesen erkrankten eine Anzahl schwer, und es traten auch Todesfälle auf. Ich war damals abwesend in Jugoslawien. Nach meiner Rückkehr wurde mir von diesem „virulenten Stamm" berichtet. Meine Vermutung, daß es sich wohl um Tropika handeln würde, konnte durch die Blutuntersuchung gleich bestätigt werden. Offenbar hatte also der Patient, von dem das Ausgangsmaterial genommen war, und der frisch aus den Tropen kam, eine Doppelinfektion von Tertiana und Tropika gehabt, bei der selbst im dicken Tropfen die Tropikaparasiten übersehen worden waren. Bei den geimpften Paralytikern überwog dann bald die Tropikainfektion die von Tertiana. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch in einem anderen hiesigen Krankenhaus gemacht nach Überimpfung von einem Fall mit Tertiana- plus Tropikaparasiten, von denen die letzteren nicht beachtet bzw. erkannt waren.

Auch hier kam es zu schweren tödlichen Tropikainfektionen, nachdem die anfangs aufgetretenen Tertianaparasiten von den Tropikaparasiten völlig überwuchert worden waren, wie ich bei nachträglicher Untersuchung der aufgehobenen Präparate feststellen konnte. Derartige Beobachtungen mahnen also zur äußersten Vorsicht bei der Überimpfung von Blut von frisch aus den Tropen kommenden Kranken. Sie können neben ihrer deutlich nachweisbaren Tertianainfektion auch noch eine solche mit Tropika haben, die sich dann erst nach der Übertragung herausstellt und nach Überwucherung der Tertianainfektion zu tödlichen Tropikainfektionen führen kann. Persönlich halte ich die künstlichen Tropikainfektionen nicht für so ungefährlich wie Herr Plehn.

Bezüglich der Art der Chininwirkung stehe ich nach wie vor auf dem schon wiederholt betonten Standpunkte einer indirekten Wirkung. wozu mich namentlich gemeinsam mit Kirschbaum angestellte Reagenzglasversuche veranlaßt haben, in denen das mit Chininlösung versetzte Tertianablut noch 20—24 Stunden infektiös blieb.

Die von Herrn Plehn vorgeschlagenen Immunisierungsversuche durch künstliche Infektion und gleichzeitige Behandlung sind eigentlich bereits unfreiwillig wiederholt in größerem Maßstabe gemacht worden, so z. B. während des Krieges an der mazedonischen Front. Dort wurden, allerdings auf natürlichem Wege, unsere Truppen immer und immer wieder mit Malaria reinfiziert und immer und immer wieder mit Chinin behandelt, ohne daß es dabei zu irgend einer nennenswerten Immunität kam. Ich glaube daher, mir von den von Plehn vorgeschlagenen Immunisierungsversuchen mit Impf-Malaria noch weniger Erfolg für tropische und subtropische Gegenden mit endemischer Malaria versprechen zu können.

Werner: Man muß scharf unterscheiden zwischen Immunität gegen einen einzelnen Stamm von Parasiten und der Immunität gegen eine beliebig große Anzahl verschiedener Stämme. Wir haben im Laufe der

letzten Jahre die Beobachtung gemacht, daß die Immunität gegen einen einzelnen Stamm bereits nach etwa 5 Jahren erreicht wird, während wir aus Erfahrungen in den Tropen bei alten Afrikanern wissen, daß diese nach wesentlich längerer Zeit als 5 Jahren noch Neuinfektionen erleiden konnten. Ich habe die erstere Art von Immunität als Stammimmunität, die letztere als Artimmunität bezeichnet. Bei den künstlichen Infektionen des Herrn Plehn hat es sich doch nur um einen oder ganz wenige Stämme gehandelt, während man unter den natürlichen Verhältnissen in den Tropen mit einer unendlich großen Anzahl von verschiedenen Stämmen rechnen muß.

Claus Schilling: Der Unterschied zwischen Paralytiker-Impf-Malaria und Spontanmalaria ist ein wesentlicher; deshalb wird die Infektion durch Mückenstich entscheiden müssen, ob bei Vorbehandlung nach Plehn tatsächlich eine „Immunität“ erzeugt wurde. Versuche zum Nachweis von Antikörpern im Blutplasma von Paralytikern, die spontan entfiebert hatten, sind negativ verlaufen. Wie sind die Resultate an den Paralytikern?

Schüffner: Herr Plehn läßt in seinem Vortrage durchscheinen, daß er heute auf dem pluralistischen Standpunkte steht. Wenn dem so ist, so würden wir dies sicher alle begrüßen. Laveran hat seinen unitaristischen Standpunkt mit ins Grab genommen.

Dann ein Wort zur natürlichen Immunität. Von Korteweg wurde nachgewiesen, daß er in Holland nie Säuglinge habe erkranken sehen, er hält darum eine hohe natürliche Immunität des Säuglings für möglich. Dagegen spricht, daß wir Tropenärzte alle wissen, daß gerade Säuglinge viel erkranken. Bei genauerem Zusehen mußte ich aber zugeben, daß wir die Frage nicht beantworten können, wenn es die ersten Wochen und Monate gilt, weil wir darauf nicht unsere besondere Aufmerksamkeit gerichtet haben. Eine darauf speziell eingestellte Untersuchung scheint mir doch eine große Bedeutung zu haben, da sie uns Verschiedenheiten der Rassen in ihrer Reaktion auf endemische Malaria erklären könnte.

In Indien bei der malayischen Rasse genießt der Säugling einen hohen mechanischen Schutz während der ersten Wochen durch dichte Bekleidung und die Sorge der Mutter gegen Mücken und Fliegen. Erst später verschwindet diese Vorsorge und die Infektion hat vollen Zutritt. Bei den Negern könnte dies — ich habe selbst darüber keine Erfahrung — anders sein; dadurch, daß die Kinder von der ersten Woche an nackt bleiben, wäre die Infektion in dieser ersten Lebensperiode viel eher möglich. Bestünde nun in dieser Zeit eine höhere natürliche Immunität (wie bei Masern), so würden die Kinder eine ungefährliche weitere aktive Immunisierung durchmachen, und so, ohne Opfer, zur kompletten Immunität gelangen. Bei den Malayen dagegen, deren Kinder die früheste Periode nicht oder weniger ausnutzen, stirbt ein hoher Prozentsatz, und die erworbene Immunität bleibt unvollkommen, wie es in endemischen Gebieten Indiens in der Tat der Fall ist (großer Milztumor auch bei den Erwachsenen). Der Unterschied zwischen Neger und Malaye würde dann nicht auf Rasse, sondern Gewohnheiten beruhen.

Victor Schilling: Herr Plehn hat früher (Diskussion in der Berliner Neurologischen Gesellschaft über Impfmalaria) auch Mal. tropica als gleich

geeignet für Impfungen empfohlen, während der Vortragende jetzt die größere Gefährlichkeit der Mal. tropica anerkennt. Sie bleibt vielleicht trotzdem erlaubt für Fälle, die bei notwendiger Fieberbehandlung auf Rekurrens nicht angehen, bedarf aber besonders vorsichtiger Überwachung. Eigene Versuche über etwaige Beeinflussung von Parasiten im reichinfizierten Blute durch Serum, „natürlich immunes“, oder nach Impfungen „immun gewordener“ Impfmalariaparasiten zeigten keine Beeinflussung der Parasiten weder morphologisch noch in der Virulenz gegenüber normalem Serum, so daß die Versuche bald abgebrochen wurden. Auch erwies sich das Blut scheinbar „immun“ Geimpfter mehrmals als latent infiziert bei Übertragung ohne wesentliche Unterschiede der erzielten Infektionen. Die „Immunität“ in den Plehnschen Versuchen ist durch gleichzeitige Chininbehandlung erzielt, so daß man auch an eine Gewöhnung des Körpers an die Infektion bzw. an das Chinin denken muß, wie man sie bei wiederholt Erkrankten sehr oft beobachten kann, ohne daß gerade eine wirkliche „Immunität“ im sonstigen Sinne erzielt ist.

Ziemann: Die erheblichen Bedenken, die Herr Mühlens und Claus Schilling am Schlusse ihrer Ausführungen machten, kann ich nur unterstreichen.

Bei den experimentellen Untersuchungen, die ich in meiner Monographie über das eventuelle Vorhandensein von Antikörpern im Malariablut mitteilte, bin ich seinerzeit zu völlig negativen Resultaten gekommen. Im übrigen bin ich der Meinung, daß künftig bei Paralytikerimpfungen nicht die Impfung allein mit der Pravatzspritze erzielt werden muß, sondern, nach dem dankenswerten Vorgehen von Warrington Yorke und Macfie, auch durch infizierte Anophelinen, weil die Resultate bei Vergleich der beiden Infektionsmöglichkeiten doch etwas verschieden zu sein scheinen.

Zur Vereinfachung des Problems dürfte es überhaupt nötig sein, scharf zu unterscheiden zwischen Gift- und Parasitenimmunität. Eine relative Giftimmunität können wir schließlich, wie ich an vielen Tausenden von Untersuchungen feststellen konnte, nach einer längeren Reihe von Anfällen erzielt sehen, eine Parasitenimmunität kann, wenn überhaupt, nur nach einer sehr langen Reihe von Jahren und nur relativ recht selten erzielt werden. Ich darf in der Beziehung auf die betreffenden Tabellen in meiner Monographie verweisen, und vor allem auf die 100jährigen Perniziosa-Parasitenträger Sdrodowskis und Lindtrops in Asubeidschan.

Alle diese Fragen lassen sich fruchtbar nur unterscheiden, wenn man gleichzeitig prüft, ob es sich bei den Malariafällen einer bestimmten Gegend um epidemische oder endemische Malaria handelt, ob also der Körper ständig oder nur zeitweise den Wirkungen der Malaria ausgesetzt ist.

Manteufel: Die Versuche des Herrn Professors Plehn zur aktiven Immunisierung gegen Malaria sind zweifellos zu begrüßen. Man sollte trotz aller bisherigen Fehlschläge die Waffen nicht vorzeitig strecken. Dabei muß man sich aber darüber klar sein, was unter Immunität zu verstehen ist. Das Fieber ist schließlich nur eines der vielfachen Symptome der Malariaerkrankung, und deswegen könnte es einen Trugschluß bedeuten, wenn man einen Menschen gegen Malaria immun gemacht zu haben glaubt, sobald er auf eine

Zweit- oder Drittinfektion nicht mit Fiebererscheinungen reagiert. Es würde sich hier um den gleichen Trugschluß handeln wie etwa bei der Syphilis, wenn man einen Menschen oder ein Versuchstier dann als immun erklärt, wenn es auf eine Zweitinfektion nicht mit einem örtlichen Schanker reagiert. Ob ein Mensch mit Parasiten im Organismus gegen die Folgeerscheinungen (etwa die Giftwirkungen) der Malaria geschützt ist, wenn er kein Malariafieber bekommt, ist mindestens zweifelhaft.

Kudicke: Bei Tertiana besteht nach den Mitteilungen des Herrn Vortragenden anscheinend Immunität auch bei erloschener Infektion; bei Tropika scheint dagegen die Infektion fortzubestehen. Das führt nach allgemeiner Erfahrung zu Schwarzwasserfieber und verhindert die Anwendung des Verfahrens bei der Tropika.

Plehn (Schlußwort): Herrn Mühlens: Das ist ja die Crux der Paralysebehandlung mit Tertiana, daß eine zweite Infektion in der Regel nicht angeht oder nach wenigen leichten Anfällen spontan erlischt, wenn die erste spontan heilte oder wegen Lebensgefahr vorzeitig unterbrochen werden mußte! Dann fragt sich's, ob man den Paralytiker seinem Schicksal überlassen will oder die gefährlichere Infektion mit Tropika wagen, die ohnehin wirksamer ist. Die von mir durch regelmäßig wiederholte künstliche Infektion bei Darreichung kleiner Chininmengen erzielte Immunisierung wird sich nicht erreichen lassen, wenn man sie erst unter den Verhältnissen eines Feldzuges beginnt. Das wesentliche ist, daß man sie unter denkbar günstigsten äußeren Umständen einleitet, wo die Reaktionsfähigkeit des Organismus eine möglichst vollkommene ist.

Herrn Werner: Wir haben einen wesentlichen Unterschied im immunisatorischen Verhalten verschiedener Stämme derselben Art bei unserem Vorgehen nicht finden können.

Den Herren Claus und Victor Schilling, Manteufel und Ziemann: „Immunität" heißt „Geschütztheit" — weiter nichts. Von all den spezifischen Begriffen, welche die Bakteriologie mit dem Wort verbindet, ist für die Protozoenkrankheiten abzusehen. Daß im Serum nachweislich Immuner keine parasitiziden Stoffe vorhanden sind, habe ich ja dargetan. Ich glaube also gern, daß die Herren keine „Antikörper" gefunden haben. Veröffentlicht ist darüber meines Wissens aber leider noch nichts, und es wäre doch sehr interessant, zu erfahren, wie das für die Malaria festgestellt wurde.

Herrn Schüffner: Die völlige Verschiedenheit des biologischen Verhaltens der beiden Parasitenformen haben mich allerdings dahin geführt, die Artverschiedenheit der beiden Typen jetzt anzuerkennen. Aber beide Parasitenarten variieren in gewissen Grenzen. Angeborene Immunität beim Negerkinde existiert.

Herrn V. Schilling: Daß Tropikainfektion „unschuldig" sei, habe ich niemals behauptet. Ich habe im Gegenteil stets den Standpunkt vertreten, daß auch die Tertianainfektion, in wirksamer Weise durchgeführt, keineswegs ohne Gefahr ist.

Herrn Manteufel: Bei der von mir erzielten Immunität kann es sich keineswegs um eine „aktive Immunität" im Sinne der Bakteriologie und Sero-

logie handeln. Ich glaubte auf die theoretischen Betrachtungen mit Rücksicht auf die beschränkte Zeit hier verzichten zu sollen.

Herrn Kudicke: Unsere Beobachtungszeit erstreckt sich — natürlich nicht bei allen Geimpften — auf über 3 Jahre. Die Anstalt Dalldorf, mit der wir zusammenarbeiten, beobachtete ein viel größeres Material — allerdings nur Tertianageimpfter — mit demselben Ergebnis fast ebensolange. Weshalb das Fortbestehen der Infektion (ohne Anfälle!), das man ja leider bei Tropika nicht verhindern kann, zu Schwarzwasser führen soll, verstehe ich nicht. Die Erfahrungen in Kamerun lehrten jedenfalls das Gegenteil.

Herrn Ziemann: Selbstverständlich ist zwischen Giftimmunität und Parasitenimmunität scharf zu unterscheiden; die im Immunisierungsprozeß befindlichen Geimpften lassen aber nicht nur schwerere akute Fieberanfälle vermissen, sondern sie nehmen auch an Hb- und an Körpergewicht rasch zu, gleichgültig, ob sich Parasiten im Blute finden oder nicht.

Malaria und Splenektomie.

(Eine literarische Studie.)

Von

Professor Dr. **Carl Goebel**, Breslau.

Die Splenektomie bei Malaria soll von Zaccarello, einem Bader in Neapel, auf Veranlassung von Fioravanti 1549 an einer Frau zum erstenmal mit glücklichem Erfolge vollführt sein. Es handelte sich um eine „hypertrophische" Milz. Viard schnitt 1581 eine durch eine Bauchwunde vorgefallene Milz mit gutem Erfolge ab. 1855 machte Küchler die Operation mit letalem Ausgang bei einem Kranken, der lange an Malaria litt, in demselben Jahre gelang aber Volney-Dorsay (in Amerika) bei einem 40jährigen Manne die Operation.

Adelmann stellte 1887 die Splenektomien zusammen. In seiner Tabelle finde ich unter 54 Fällen etwa 13, die vielleicht Malariahypertrophien sind, ob Wandermilzen oder an normaler Stelle gelegen, ist nicht immer gesagt, es macht deu Eindruck, daß es sich stets um mehr oder weniger ektopische Milzen gehandelt hat. Nach anderen sind in den Fällen Adelmanns nur 7 Malariamilzen.

Auf dem 13. internationalen Kongreß in Paris 1900 berichteten die rumänischen Chirurgen Jonnescu und Leonté über die Operation, und seitdem ist die Zahl der Publikationen, besonders aus Italien und Rußland, sehr gestiegen. Auch im Weltkriege scheinen von unseren und anderen Chirurgen im Balkan usw. eine größere Anzahl Splenektomien gemacht zu sein.

Auffallend ist es, daß die Splenektomie in den eigentlichen Tropen sehr selten gemacht zu werden scheint, wenigstens betreffen die Publikationen fast nur Länder der Subtropen — auch diese

weniger — und der südlichen gemäßigten Zone, wie Italien, Rumänien, Griechenland, den Kaukasus und die südlichen Teile Rußlands. Der akute und chronische Milztumor der Tropen wird anscheinend wesentlich nur aus vitaler Indikation angegangen: bei Ruptur. Es scheint mir das nicht nur an der Besonderheit der Träger dieser Splenomegalien, den indolenteren und ärztlicher Hilfe weniger zugängigen Eingeborenen, sondern auch an der Besonderheit des Milztumors zu liegen. Der Tumor der Tertiana, und zwar der chronische Milztumor der sog. Malariakachexie, vor allem der südeuropäischen Länder, ist es im allgemeinen, der sich dem Chirurgen als Angriffsobjekt darbietet.

Daraus ergibt sich der erste Punkt, auf den ich hinweisen möchte: Die Wichtigkeit der Feststellung der Art der Parasiten bei jeder Splenektomie, eine Feststellung, die man leider bei sehr vielen, ja bei der Mehrzahl der publizierten Fälle vermißt.

Daß die Splenektomie im allgemeinen keinen nachteiligen Einfluß hat bei sonst gesunden Menschen, ist durch glückliche Kuren und durch Tierversuche wohl einwandfrei bewiesen. Sie hat weder Einfluß auf das Wachstum junger Individuen noch auf die Schwangerschaft.

Lotsch hebt mit Recht in seinem vor kurzen erschienenen Aufsatz in der Kl. W., 1925, Nr. 25, hervor, daß die Erfahrungen der Splenektomie wegen Zerreißung seiner vor dem Trauma einwandfrei gesunden Milz mit der Sicherheit eines exakten Experiments den Beweis erbracht haben, daß die Milz beim Menschen ein entbehrliches Organ ist.

Die Indikationen der Splenektomie sind klar bei

1. Wandermilz, der ektopischen Splenomegalie, falls sie Beschwerden macht. Diese Beschwerden bestehen, außer im Gefühl des Druckes, in den mannigfachsten Magen-Darmbeschwerden, auch Druck auf die Urogenitalapparate. Es kann zu schwerem Erbrechen, besonders auch durch Zug am Magen, Darmstenosen, ja Ileus, zu Thrombose von Darmgefäßen durch Druck und konsekutive Darmnekrose usw. kommen. Die Beschwerden werden vor allem durch sekundäre Verwachsungen bedingt, gelegentlich wird die Einkeilung des Organs ins kleine Becken beobachtet. Die Beweglichkeit der Milz führt zur akuten oder chronischen Stieltorsion mit ihrem deletären Folgen: Nekrose des Organs, eventuell auch der mitverwachsenen Organe, Abszeßbildung, Peritonitis usw.

Die Malariawandermilz kommt fast nur bei Frauen vor und dürfte, falls konstatiert, auch wenn sie gerade keine akuten Erscheinungen macht,

schon wegen der steten Gefahr einer Verschlimmerung durch Torsion, Nekrose usw., eine obsolute Indikation zur Splenektomie abgeben.

2. Ebenso verhält es sich mit der Milzruptur, die aber weniger oft ein disloziertes, sondern ein an Ort und Stelle fixiertes, aber vergrößertes Organ betrifft. Ich brauche in diesem Kreise nicht auf die relative Häufigkeit und große Gefahr der Ruptur der Malariamilz hinzuweisen. Ich möchte nur auch hier wiederum auf einen Punkt hinweisen, der zu betonen ist: Wir haben streng zwischen der Ruptur der akut geschwellten Milz des ersten Anfalls resp. der akuten Malaria in der ersten Zeit und der Ruptur der chronisch gewordenen Splenomegalie zu unterscheiden. Nur in diesen Fällen scheint die Operation der Milzruptur einige Aussicht auf Erfolg zu bieten, da die Blutung nicht so abundant ist, chronisch hyperplastische Vorgänge im Bindegewebe der Milz und ähnliches vorwiegen, so daß das Organ auch im rupturierten Zustand noch eine gewisse Einheit bildet, die dem Brei der akut geschwellten Milz fehlt, wenn die Kapsel ihn nicht mehr zurückhält oder umschließt.

In den eben angezogenen Fällen wird die Splenektomie unternommen wegen Folgen der Malaria, die als mittelbar zu bezeichnen und eigentlich nicht in dem parasitären Ursprung des Leidens, sondern wesentlich in physikalischen Veränderungen (abnorme Größe, Schwere, Beweglichkeit, Zerreißlichkeit) begründet sind.

Die seltenen Milzabszesse kann ich übergehen, sie geben ohne weiteres die Indikation zum Eingreifen.

Auch die an Ort und Stelle verbliebene, nicht rupturierte Malariamilz, die unkomplizierte Splenomegalia malarica, kann lokale klinische Symptome machen durch ihre Größenzunahme und dadurch bedingten Druck auf die Nachbarorgane, vor allem Zwerchfell, Lunge, Pleura, Magen, in erster Linie aber durch Verwachsungen mit diesen Organen infolge perisplenitischer Vorgänge, Zerrungen usw. Oft ist die Splenomegalia chronica der Malariker aber lokal symptomlos, man kann also eine latente und manifeste Splenomegalie unterscheiden.

Die manifeste Splenomegalie macht gelegentlich derartige Beschwerden, daß die Exstirpation des Organs in Erwägung zu ziehen ist. Aber sie ist technisch wesentlich schwieriger und daher gefährlicher als die Entfernung einer beweglichen Milz. Krassin gibt als Kriterium einer, der Entfernung keine abnormen Schwierigkeiten darbietenden Milz die Lage des oberen Randes derselben am Rippenbogen an. Die Entfernung ist trotzdem aus obiger Indikation heraus unternommen, hat aber gelegentlich nicht zu Ende geführt werden können, da die Verwachsungen, besonders die mit dem Zwerchfell, zu unzugängig, zu fest, zu blutreich und daher zu gefahrvoll zu lösen waren. In diesen Fällen ist die Probelaparotomie mit Lösung der Verwachsungen der unteren Milzfläche gelegentlich von ganz guten Resultaten gefolgt gewesen (Remedi, Krassin).

Man kann diese Indikation der Entfernung der an normaler Stelle vergrößerten Malariamilz auch als eine relative zugeben, trotzdem die Gefahren wesentlich größer sind als bei der Wandermilz.

Wie steht es nun mit der Entfernung der latenten Malariamilz, zu der die Indikation nur die Krankheit an sich, die Malaria, gibt? Ist Aussicht vorhanden, in verzweifelten Fällen von Malariakachexie durch die Splenektomie die Krankheit zu bessern oder gar zu heilen, so daß der bei dem Zustand der Kranken stets, auch wenn keine Verwachsungen vorhanden sind, als schwer zu betrachtende Eingriff gerechtfertigt ist?

Es ist dies die Frage, die ich in diesem Kreise zur Diskussion stellen möchte.

Aus der Statistik läßt sich die Frage sehr schwer beantworten, weil die meisten Splenektomien, wie schon oben angedeutet, bei beweglicher Milz vorgenommen oder die Angaben oft nicht zu benutzen sind.

Immerhin können wir aus der Erfahrung der veröffentlichten Splenektomien zunächst ersehen, daß Malariaanfälle trotz der Entfernung der Milz auftreten. Jeménez und Pittaluga nehmen sogar an, daß die Exstirpation der Milz zur Aktivierung der in den anderen blutbildenden Organen (Knochenmark) lagernden Parasiten führe. Vielleicht entspricht diese Beobachtung der allgemeinen Erfahrung, daß bei latenten Malarikern neue Anfälle nach irgend welchen Operationen oder nach Narkosen auftreten. Solieri, Nannotti, Giudea, Calvo, Laccetti, Subodic, Biondi und andere ältere Autoren heben Fieberanfälle nach der Splenektomie hervor. Papaïoannous Nachforschungen ergaben teils wieder Anfälle, die nach Chiningebrauch verschwanden, teils keine Rezidive. Von 38 Fällen der Statistik Vanverts' (1897) hatten 7 Malariarezidive, davon ging einer (Ninnis Fall) allmählich zugrunde. Mourdas-Gilinsky beobachtete dreimal Malaria postoperativa, ein Fall war sehr rebellisch. Von Tricomis 17 Splenektomien bekamen drei einige Monate post operationem deutliche Malariaanfälle (also nicht durch operativen Schock bedingt!), Cetnarowski sah 4 Wochen nach Splenektomie (3,7 kg schwere Milz) wieder Malariaparasiten ohne Gametozyten im Blut, dabei war die Zahl der Erthrozyten und der Hb-Gehalt gestiegen. Teodorescu beobachtete nach einer Splenektomie wegen traumatischer Milzruptur (rumänischer Soldat, 3 Jahre vorher infiziert) am achten Tage Plasmodien im Blut bei 38,2° Temperatur ohne Schüttelfrost. Chinin ließ das Fieber verschwinden. Gerrard fand im Blute eines 32jährigen Kulis trotz Chiningaben schon am zweiten Tage post splenectomiam Halbmonde, bei einem späteren Anfalle auch Tertianaparasiten, und konstatierte Halbmonde noch nach 4 Monaten. Gaide beobachtete Malariaanfälle mit vielen Parasiten im Blute 7 und 13 Monate nach der Splenektomie. Seyfarth erwähnt aus Bulgarien, daß eine ganze Reihe bulgarischer und deutscher Ärzte während des Weltkrieges Milzexstirpationen, recht häufig mit bestem Erfolg vornahmen. In manchen Fällen setzten unmittelbar oder einige Tage nach der Operation Schüttelfrost und Fieber ein. In Sofia wurden dabei in einem Tage bei einem 10jährigen Kinde Tertianaparasiten ++++, darunter Parthenogeneseformen nach Schaudinn beobachtet. Denselben Fall scheint Mühlens bei einer Mitteilung vor Augen zu haben.

Wir haben also zu unterscheiden:

1. Postoperative, d. h. durch den Eingriff selbst hervorgerufene Anfälle.

2. Anfälle, die dem Trauma der Operation selbst nicht in die Schuhe zu schieben sind, und die a) Rezidive der alten Erkrankung, b) Neuinfektionen darstellen.

Es ist nun wirklich nicht zu verwundern, daß Malariarezidive nach Milzentfernung vorkommen. Viel wichtiger und einschneidender ist die Behauptung, daß direkte Todesfälle nach Splenektomie durch die Malaria verursacht seien; hier kann man an einen durch die Milzentfernung herabgesetzten Schutz des Körpers denken.

So sagt Seyfarth, daß einige Patienten nachfolgenden frischen (? Verf.) Malariainfektionen erlagen. Gaide starb ein Kranker infolge eines am Tage nach der Milzexstirpation (Malaria tropica!) einsetzenden Anfalls mit vielen Parasiten. Kirković sagt, daß nach Milzexstirpation die Patienten oft beim ersten Rezidiv bzw. bei der ersten Reinfektion zugrunde gehen. Der bulgarische Chirurg Gantschew sah sich sogar gezwungen, um dieser Gefahr vorzubeugen, die malarische Milz nicht total zu entfernen, sondern einen kleinen Teil derselben im Körper zurückzulassen. Hier wäre auch an die Beobachtung Saigols zu erinnern, der nach Gonder und Rodenwaldt bei einem Menschen mit angeborenem Milzmangel tödlichen Verlauf der Malaria sah.

Es wird hier also der Milz eine direkt verhütende resp. schützende und mildernde Rolle bei der Malaria vindiziert. Wieweit das richtig ist, wäre wohl noch experimentell zu prüfen.

Andererseits sollen Entmilzte auch andern Krankheiten gegenüber widerstandslos bleiben. Ob eine Bemerkung von Mühlens, daß man bei Leuten, die in Malariagegenden zu leben gezwungen sind, und bei Malariakranken die Milz nicht exstirpieren soll, da nach Milzexstirpation auftretende Infektionen sehr oft tödlich enden, ob diese Bemerkung sich nur auf Malariainfektion oder auch auf andere Infektionen bezieht, weiß ich nicht. Jedenfalls ist wohl bei entmilzten Tieren eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Infektion mit Milzbrand, Tetanus, Bact. coli, Rekurrensspirochäten beobachtet worden (s. unten).

Dagegen fanden Blumreich und Jacoby (Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 29) bei ihren Versuchen eine weit erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Diphtherie-, Cholera-, Pyozyaneusimpfung. Das Blut hatte erhöhte bakterizide Kraft, aber keine höheren antitoxischen Werte.

Vanverts stellt den Einfluß der Splenektomie auf die Phänomene der Immunität, wie er sich bei älteren Autoren dargestellt findet, zusammen. Aus den zum Teil widersprechenden Untersuchungen und Tierexperimenten mit Pneumokokken (Foa und Scabia), Milzbrand (Bardach), Tetanus (Pizzoni und Cattani sowie Benario, die zu entgegengesetzten Resultaten kommen), Pyozyaneus (Kanthak), Typhus und Cholera (Righi), Rizin (Benario), Tollwut (Orlandi) usw. schließt Vanverts, daß aus den Experimenten lediglich das hervorgeht, daß die Milz keine solchen Schutzkräfte hat, als man ihr zugesprochen hatte. „Klinisch kann man sagen, daß die Splenektomie die Resistenz der Individuen gegen Infektion nicht vermindert."

Von den Franzosen wird stets das „urotoxische" Moment hervorgehoben. Auch dies wechselt vor und nach der Operation sehr.

Von deutschen Autoren hat Danielsen 1908 eine gute Übersicht über die Folgen der Splenektomie entworfen. Er erinnert an die Versuche Birch-Hirschfelds, Metschnikoffs, Bardachs (s. o.), Martinotti und Borbaccis usw. und schließt, daß die Resistenz der Tiere gegen eine Anzahl von Infektionen (Rekurrens, Tetanus, Milzbrand, Tuberkulose bei intraperitonealer Infektion nach Arloing usw.) entschieden herabgesetzt ist. Wenn Danielsen meint, daß es falsch ist, die Milz als ein leicht entbehrliches Organ zu betrachten, so kann man ihm doch nach den, auch seit seiner Publikation — die seine Methode der Milznaht propagieren sollte — gemachten Erfahrungen kaum beipflichten.

Von klinischer, interner Seite wird im allgemeinen wesentlich Wert auf die Rolle der Milz im hämatopoetischen und retikuloendothelialen System gelegt. Ich verweise hier auf die lichtvollen Ausführungen de la Camps auf dem Deutschen Chirurgenkongreß 1923. Die eventuell bakterizide, immunisierende usw. Seite der Milz wird hier, und das lag in der natürlichen Begrenzung des Stoffes, nicht einmal gestreift, ebensowenig in dem vorzüglichen Werke von Hirschfeld und Eppinger über die Krankheiten der Milz und die hepetolienalen Erkrankungen.

Aus Kolle-Wassermann (2. Auflage, 1913) entnehme ich über die Rolle der Milz folgende Angaben: So sicher es ist, daß bei der Produktion der Ambozeptoren nach den Untersuchungen von Pfeifer und Marx und von A. Wassermann den an Leukozyten reichsten Organen, vor allen Dingen Knochenmark und Milz, die hervorragende Rolle zufällt, so ist dies allerdings für die Antitoxine nicht erwiesen. Zwar hat Römer Knochenmark und Milz als eine Bildungsstätte des Antirabins nachweisen können, aber auch in anderen Organen und Zellen wird es gebildet. Tarassèwitsch fand im Laboratorium Metschnikoffs nur die Extrakte der mikrophagenhaltigen Organe (Knochenmark) bakterizid, während aus den makrophagenhaltigen Organen (Omentum, Mesenterialdrüsen, Milz) sich kein bakteriolytisch, sondern nur ein hämolytisch wirkender Extrakt gewinnen ließ. Nach Untersuchungen van Endens über die Bildungsstätte der Agglutinine des B. aerogenes war in einzelnen Ver-

suchen im Gewebssaft der Milz (von Jatta bestätigt), auch in Lymphdrüsen und im Knochenmark früher und mehr Agglutinin nachzuweisen als im Blutserum; Deutsch dagegen fand Agglutinine immer im Blutserum eher als in der Milz. Rath konnte in 8—9 Fällen keine Agglutinine in der Milz finden. Bakterizid zeigte sich die Milz bei den Versuchen von Wauters ebenso wie die Lymphdrüsen in bedeutend schwächerem Maße als das Knochenmark. Allerdings hat Wauters nur die Organe von Tauben und Kaninchen untersucht und nur Staphylokokken und Heubazillen als Prüfungsobjekte benutzt. Die in den Blutkreislauf gelangten Bakterien gehen teils durch die bakterizide Wirkung des Blutes schon im kreisenden Blute selbst zugrunde, teils werden sie analog unorganischen Stäubchen vorläufig in der Pulpa der Milz sowie im Knochenmark abgelagert, um dort allmählich gleichfalls vernichtet zu werden.

Aus allen diesen Bemerkungen ersehen wir jedenfalls, daß die Funktion der Milz Infektionskrankheiten gegenüber zweifellos keine einzigartige ist. Es gibt stets andere Organe, die für sie vikariierend eintreten können. Montuori fand allerdings eine Abnahme des bakteriziden Komplements nach Milzexstirpation, was aber von Blumreich und Jacobi (s. oben) bestritten wird. Das Entstehen von Agglutininen verhindert ebenfalls Milzexstirpation nicht, verzögert aber, wenn 3—4 Tage post injectionem vorgenommen, ihr Erscheinen.

Putzu (Sardinien) hatte folgende Resultate bei 88 Fällen von Malariamilztumor (1922):

20 intern nach Durantl mit Injektionen von Chinin, Eisen-Arsen und Jod-Jodur-Lösung behandelt: 17 nachuntersucht: 6 geheilt (= 35,3%!), 5 gestorben (= 29,4%), 6 ungeheilt (35,3%).

8 meist ptotische Wandermilzen: teils nur Probelaparotomie, teils Splenopexie, nebenbei intern: 4 (später) gestorben (= 50%), 2 geheilt (= 25%), 2 ungeheilt (= 25%).

60 Splenektomien: 4 primäre Operationsmortalität (= 6,66%), 56 geheilt entlassen, davon 40 nachuntersucht: 32 geheilt (= 80%), 8 später gestorben, davon 2 an Malaria.

Wir haben es nun allerdings bei der Malaria mit Protozoen und nicht mit Bakterien zu tun, aber vielleicht sind doch wohl einige Analogieschlüsse erlaubt.

Für Protozoen finden wir in den beiden Büchern von Doflein und v. Prowazek einige Angaben. Die Dofleinschen Ergebnisse decken sich im allgemeinen mit den Ausführungen von Mühlens in seinem Artikel über „die Plasmodiden“ (im „Handbuch der pathogenen Protozoen“ von v. Prowazek). Dort wird die Immunität gegen Malaria wohl besprochen, über die eventuelle Rolle der Milz ist aber auch hier wenig zu erfahren.

Die Milz ist die Hauptuntergangsstätte der Malariaparasiten, wobei eine Hauptrolle den Phagozyten zukommt. Und dem Chinin als Hauptrolle — wie den Proteinkörpern Weichbrodts die Protoplasmaaktivierung — eine Aktivierung der Phagozytose (durch Parasito-Schizontolysine?).

Carpenter (1906) will nach Mühlens im Verlauf von 6½ Jahren an Hunderten von Malariafällen jeglichen Typus durch Behandlung mit Milzextrakten ebenso sichere Heilungen erzielt haben wie mit Chinin. Er gab auch rotes Knochenmark als Blutbildungsmittel. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um dasselbe Prinzip wie bei der unspezifischen Eiweißtherapie.

Fassen wir zusammen, so verhindert die Splenektomie keine Rezidive oder Neuinfektionen. Nach einigen Autoren schafft sie sogar eine mangelnde Widerstandfähigkeit des Körpers gegen die Malaria- und vielleicht auch andere Infektion, ja kann den tödlichen Ausgang eines Malariaanfalls direkt bedingen.

Bewiesen oder zu beweisen ist in diesen Fällen allerdings nie, ob nicht der tödliche Ausgang allein der Infektion in die Schuhe zu schieben ist, d. h. ob er nicht auch bei erhaltener Milz eingetreten wäre, zumal es sich ja stets um chronisch Malariakachektische handelt.

Aber wir unternehmen die Splenektomie nicht zur Verhütung des Malariaanfalls, sondern zur Behebung der Malariakachexie. Ich bin mir dabei natürlich voll bewußt, daß die Streitfrage der Malariakachexie noch keineswegs einheitlich gelöst ist.

Hier ist die Frage: Ist die Milzhypertrophie eine Folge der Kachexie resp. Begleitsymptom derselben, oder wird die Kachexie, wenigstens zum Teil, hervorgerufen durch den Milztumor, durch toxische Produkte, die sich dort bilden, Stoffwechselprodukte der hypertrophischen Milz (Ziemann). Seyfarth beobachtete in Bulgarien Fälle, in denen nach Ausheilung der Malaria der Milztumor sich als Tumor unaufhörlich vergrößerte, also eine Art Riesenwuchs der Milz einsetzte. Endlich ist vielleicht zu denken an Toxine der Malariaplasmodien, die in der Milz gebildet werden.

Mourdas-Gilinsky (Meerovitch) sagt: „Wenn der Kranke die Operation und die postoperative Periode gut übersteht, so heilt er im allgemeinen rasch von seiner Kachexie. Man hat selbst oft blühende Gesundheit nachher gesehen. Péan hat seinen Kranken 10 Jahre post operationem gesehen (allerdings spricht Adelmann im Falle Péan nur von ‚Hypertrophie'), Vulpius 15 Jahre nachher." Mourdas-Gilinsky fragt: „Beruht diese Wiederherstellung darauf, daß die verschiedenen mechanischen Insulte nicht mehr da sind, oder daß, wie Laveran denkt, die Milz ein Herd der Ver-

mehrung der Parasiten war, der die Infektion unterhält?" Papaïoannou glaubt die Milzexstirpation verteidigen zu können, da dadurch der Hauptherd der Malariaparasiten (der Makrogameten), von dem aus der Körper eine Überschwemmung erleide, ausgeschaltet werde. Er fußt damit auf einer — jetzt vielfach nicht mehr anerkannten — Theorie Schaudinns, daß in der vergrößerten Milz eine Parthenogenese der Parasiten stattfinde.

Vanverts schließt, daß in den meisten Fällen die Heilung nach der Splenektomie eine vollkommene war und die Kachexie vollständig schwand. „Man ist erstaunt von der Tatsache, daß die Splenektomie mit Erfolg bei anämischen Malarikern, abgemagerten und oft bei wirklich kachektischen Kranken ausgeführt ist." „Trotz dieser schlechten Bedingungen hat man eingegriffen, weil es gewiß ist, daß der Tod rasch bei diesen Kranken eintreten würde, deren Leben unerträglich geworden ist durch Schmerzen, und weil die interne, lange fortgesetzte Behandlung unnütz war. Diese Kranken ertrugen nicht nur die Operation, sondern sie erholten sich langsam, die Schmerzen verschwanden und die Heilung wurde oft vollkommen. Selbst in sehr schlechtem Zustande, welcher den Tod voraussagen ließ, hat man zahlreiche Erfolge gehabt."

Von vielen anderen Beobachtungen möchte ich noch die Beobachtung Solieris anführen, der 3 Monate nach der Operation einer Malaria-Blutzyste der Milz (hier ist allerdings wohl ein kleiner Milzrest im Körper geblieben) den äußerst blassen, erschöpften, anämischen Kranken fast nicht wieder erkannte, so dick, kräftig und rosig im Gesicht war er geworden.

Hirschfeld sagt: „In allen Beobachtungen von Splenektomien bei Malaria hob sich nach der Entfernung der vergrößerten Milz das Allgemeinbefinden beträchtlich, und der Blutbefund wurde insofern besser, als die Anämie schwand bzw. beträchtlich zurückging. Bei sehr fortgeschrittener Kachexie soll nicht operiert werden, obwohl gelegentlich auch in solchen Fällen gute Erfolge erzielt worden sind."

Le Dantec drückt sich in der letzten Auflage seines bekannten Lehrbuches folgendermaßen aus: „Les resultats curatifs obtenus par l'ablation de la rate chez les paludiques prouvent que la rate au lieu de constituer un organe de protection contre l'impaludisme est le réceptacle des parasites de cette maladie. Il suffit donc d'enlever cet organe pour supprimer le foyer principal sinon unique de l'infection."

Nach vorliegenden Auszügen aus der Literatur — ich will gar nicht leugnen, daß sich noch vieles für und wider sagen ließe — möchte ich doch wieder darauf zurückkommen, was Jonnescu vorgeschlagen hat: daß wir die Splenektomie auch in geeigneten Fällen bei drohender Malariakachexie zu versuchen uns nicht scheuen. Ich weiß, daß es eine oft gefährliche Operation ist und möchte hier nur noch die Worte zur Verths zitieren: „Der Nutzen der Milzentfernung, die die Malaria nicht bessert, steht in keinem Verhältnis zur Schwere des Eingriffs, da gerade das Fehlen der Senkung auf perisplenitische Verwachsungen am oberen Pol schließen läßt."

Aber wir wissen andererseits, daß die Probelaparotomie, eventuell nach Lösung von Adhäsionen des unteren Milzpols, schon wesentliche Besserung gebracht hat (Remedi, Krassin), andererseits sind wir durch Lotsch (Deutscher Chirurgenkongreß 1923) auf zwei wesentliche Gesichtspunkte hingewiesen, die uns die Technik mancher Milzexstirpation erleichtern und in anderem Lichte erscheinen lassen. Einmal weist Lotsch darauf hin, daß gelegentlich Verwachsungen der Milz nur durch ihre Größenzunahme vorgetäuscht werden, vor allem Verwachsungen mit dem Zwerchfell. Durch die Ausdehnung des Organs werden nämlich die Bänder, im besonderen das Ligam. phrenico-lienale allmählich verkürzt, breit gezogen, so daß sie schließlich ganz in die Milzkapsel aufgehen, dann aber auch entfaltet werden in der Weise, daß nun die Milz — die Bänder stellen ja nur eine Duplikatur des Bauchfells dar — bei Entfaltung des Ligam. phrenico-lienale gewissermaßen extra- das ist retroperitoneal verlagert wird.

Der zweite Vorschlag, den Lotsch macht, besteht in der präliminaren Unterbindung der Arteria lienalis, die ja auch von anderer Seite schon lange vorgeschlagen ist. Lotsch hat aber die Technik (s. Kongreßbericht) derartig ausgearbeitet, daß wir hoffen können, künftighin wesentlich blutleerer operieren zu können.

Ein operativer Vorgang, der vielleicht auch bei malarischer Splenomegalie günstig wirken und operativen Blutverlust sparen kann, ist der Vorschlag Eugen Hubers, durch Adrenalininjektionen in die freigelegte Milz eine Blutleere und Verkleinerung des Organs herbeizuführen.

Ich will dabei noch daran erinnern, daß schon früher Tillaux versucht hat, durch Elektrisation das Blut aus der Milz zu entfernen.

Ich möchte zum Schluß an das sehr wahre Wort Vanverts erinnern: „Rappelons enfin qu'il y a des paludiques, qui, en fait de paludisme, ne sont malades que de leur rate!“

Vielleicht sind die rätselhaften Todesfälle nach Splenektomie, oft einige Stunden nach der Operation, die durch Autopsie nicht geklärt wurden, auf den Blutverlust zurückzuführen, den allein die Elimination des in der Milz enthaltenen Blutes — es sollen ja gelegentlich 2 Liter sein! — bedingte. Diese Todesfälle wären durch die neueren Methoden zu vermeiden.

Schlüsse und Fragen, welche uns die vorherigen Ausführungen aufdrängen, sind:

1. Die Entfernung eines Malariamilztumors hat zweifellos oft einen günstigen Einfluß auf die sog. Malariakachexie gehabt.

2. Deshalb wäre wohl mit den neueren Methoden, besonders der präliminären Unterbindung resp. Abklemmung der Milzgefäße usw. eine Ausdehnung der Indikation anzuraten.

Die Fragen, welche sich uns aufdrängen, sind:

1. Wirkt die Entfernung der Milz durch Eliminierung des Hauptherdes der Malariaplasmodien? Ist dabei vielleicht doch die Entfernung der Makrogameten (Grassi, Schaudinn) wirksam? Die Parthenogenese wurde ja auch von Neeb und v. Beerenberg-Gossler wahrscheinlich gemacht.

2. Handelt es sich um Eliminierung von Toxinen, die von Plasmodien in der Milz gebildet werden?

3. Ist die Entfernung des Milztumors mit toxisch wirkenden Gewebsschlacken, Fermenten oder ähnlichen das wirksame?

4. Handelt es sich um Aufhebung auf das Knochenmark wirkender, d. h. hemmender Reize (Lysine, Hormone), oder werden die roten Blutkörperchen in der Malariamilz so geschwächt, daß sie den Plasmodien weniger Widerstand leisten? Wirkt etwa die nach Milzentfernung auftretende Hyperleukozytose und die Verhinderung der hemmenden Reize auf das Knochenmark?

5. Ist somit die Kachexie Ursache der Milzvergrößerung, oder spielt die große Milz eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der sog. Malariakachexie? Umgekehrt:

6. Ist der Milztumor als ein Zeichen relativer Immunität gegen Malaria (Seyfarth) aufzufassen? Bewirkt also seine Entfernung eher Neigung zum Malariarezidiv oder gar das Entstehen besonders schwerer und bösartiger Malariaanfälle?

Diskussion.

Ziemann: Herr Goebel hat mit der Frage der Bedeutung der Milz ein sehr wichtiges Problem angeschnitten. Ich darf in der Beziehung auf eine Beobachtung von mir bei Piroplasmose-canis-Infektionen der Hunde verweisen. Wenn ich junge Hunde mit Piroplasma canis infizierte, konnten sie eventuell mit dem Leben davonkommen. Wenn ich aber vor der Infektion die Hunde splenektomierte, gingen sie ausnahmslos innerhalb von $1\frac{1}{2}$ bis 2 Tagen unter den Erscheinungen allerschwerster Hämolyse zugrunde. Eine schützende Rolle der Milz war also in diesen Fällen zweifellos vorhanden. Andererseits wissen wir ja, daß bei der perniziösen Anämie des Menschen, bei der wir eine hämolytische Wirkung annehmen, eine Exstirpation der Milz zweifellos zu zeitweisen, sehr erfreulichen Remissionen führen kann. Was den von Goebel erwähnten Begriff der „Malariakachexie“ anbelangt,

stehe ich nach wie vor auf dem Standpunkte, daß eine reine, unkomplizierte Malariakachexie nicht besteht. In allen Fällen, wo mir von Malariakachexie berichtet wurde, war noch stets mit mehr oder weniger Gewißheit das Vorhandensein von Komplikationen, z. B. Dysenterie, Ankylostomiasis, Bilharziosis usw., festzustellen. Z. B. möchte ich das Probebild einer angeblichen Malariamilz in dem Prospekt der neuen Monographie von Ruge, Mühlens, zur Verth auch als Ausdruck einer Mischinfektion ansehen.

Mühlens: Meinen von Herrn Goebel zitierten Ausspruch bezüglich der Warnung vor Milzexstirpationen möchte ich dahin ergänzen, daß, nach meiner Ansicht, das Fehlen der Milz für den Körper das Fehlen eines Abwehrorgans gegen die Malariainfektion bedeutet. Bezüglich anderer Infektionen habe ich keine Erfahrung.

Meine Absicht gründet sich hauptsächlich auf Beobachtungen während des Krieges in Bulgarien. Ich habe einen Teil der von Gantschew und Kirković beschriebenen bzw. operierten Fälle gesehen und kann das Urteil dieser Autoren sowie von Seyfarth nur bestätigen. In 2 Fällen konnte ich das Auftreten von schweren Tertianarezidiven bald nach der Milzexstirpation mit beobachten; in einem kam es bald zum Exitus. Nach meiner Ansicht bildet die Milz im Kampfe des Körpers gegen die Malariainfektion ein wichtiges Abwehr- bzw. Schutzorgan. Ich möchte daher nach wie vor vor Milzexstirpation bei chronischen Malariafällen dringend warnen, namentlich wenn die Kranken gezwungen sind, nach der Exstirpation in Gegenden mit Malariainfektionsgelegenheit zu bleiben; und das gilt ganz besonders für Kinder.

Fülleborn: Ich glaube, daß die verschiedene Beurteilung des Nutzens der Milzexstirpation bei „Malariakachexie" zum Teil damit zusammenhängen mag, daß man es in Malarialändern oft auch mit Milztumoren zu tun hat, die durch andere Ursachen als die Malaria entstanden sind. Ich erinnere an die Kala-azar, die früher als Malariakachexie angesprochen wurde; an das noch ungeklärte Krankheitsbild der „Pseudo-Kala-azar", von der man in der neueren Literatur wenig hört, die aber mindestens in weiten Gebieten Ostasiens überaus verbreitet ist; an die erschreckend häufige und ebenfalls mit Milzexstirpation erfolgreich behandelte „ägyptische Splenomegalie", von der man nur weiß, daß sie keine Malariafolge ist und die man neuerdings (als ein Analogon zur Schistosomum-japonicum-Milz) mit Schistosomum mansoni in Zusammenhang bringen will.

Obschon ich keineswegs das Vorkommen von „Malariakachexie" in Abrede stellen will, so kann ich mich doch des Eindruckes nicht erwehren, daß unter dieser Bezeichnung auch heute noch vieles geht, was nicht nur Malaria ist.

Victor Schilling: Den von Fülleborn genannten Analogien für Milztumoren möchte ich für unsere Breiten die oft verkannte Endocarditis lenta oder ulcerosa hinzufügen. Die Fälle können wegen Subikterus und Leberschwellung bei Malariaanamnese solange verwechselt werden, bis die Sektion die Ursache (Infarktmilz) angibt, selbst bei klinischer längerer Beobachtung.

Allard: Mann von 37 Jahren, der nach schwerer Malaria im 16. Jahre einen Riesenmilztumor behalten, wurde mit Salvarsan behandelt; 7 Jahre später

war bei einer Nachuntersuchung die Milz unter dem Rippenbogen eben erreichbar. Natürlich waren alle Untersuchungen gemacht, die eine andere Genese des Milztumors ausschlossen.

Dold: Summarisch betrachtet, ist die Rolle der Milz in der Pathologie der Infektionskrankheiten eine doppelte. Die Milz ist als Teil des lymphatischen bzw. redikuloendothelialen Apparates 1. Bildungsstätte von Immunkörpern. Sie ist aber 2. häufig auch hauptsächlichster Krankheitsherd und chronische Brutstätte der Erreger. Im letzteren Falle dürfte die Splenektomie von Vorteil sein. Für den Ausfall der Milz kann der übrige lymphatische Apparat vikariierend eintreten.

Internationale Untersuchungsnormen für die Beurteilung einer malariainfizierten Bevölkerung.

Von

Prof. Dr. **Ernst Rodenwaldt**, Weltevreden [1]).

Für die Methoden der Beurteilung einer malariainfizierten Bevölkerung nach bestimmten Untersuchungsregeln gibt es keine internationalen Normen. Die in der Vergangenheit der letzten 30 Jahre und in verschiedenen Ländern verwendeten Methoden und die Bewertung von deren Ergebnissen unterscheiden sich so sehr voneinander, daß die Vergleichbarkeit darunter leidet. Für die eine dieser Methoden, die am häufigsten angewendete, die Bestimmung der Milzgröße, ist dies seit langem stark gefühlt worden. Auf dem Kongreß der „Far Eastern Association of tropical Medicine" 1921 zu Batavia hat sich eine Kommission mit der Frage einer generellen Regelung ernstlich befaßt. Leider hat der folgende Kongreß derselben Vereinigung zu Singapore 1923 außer sehr interessanten Anregungen von Christophers (siehe Verhandlung des genannten Kongresses) keinen weiteren Fortschritt in dieser Frage gebracht. und es ist fraglich, ob der in diesem Jahre in Japan tagende Kongreß einen Schritt weiterkommen wird.

Es handelt sich aber keineswegs allein um die Bestimmung der Milzgröße und der daraus zu gewinnenden Indizes, d. h. ob in dem einen Lande die Milz nach der alten Methode in Finger- oder Handbreiten, anderswo nach dem Schüffnerschen Vorschlag durch Einteilung des Abdomens in 8 Fächer oder auf andere Weise gemessen wird, es müßte vielmehr zum Ziel genommen werden, internationale Regeln darüber aufzustellen, welche Methoden überhaupt und mit welcher Untersuchungstechnik in jedem Falle bei der Beurteilung von epidemischer oder endemischer Malaria in Anwendung kommen müssen, und weiter, in welcher Weise die gewonnenen Ergebnisse rechnerisch zu verwerten seien.

---

[1]) Der Vortrag wurde, da Herr Rodenwaldt nicht anwesend sein konnte, von Herrn Winckel verlesen.

Ich kann von meinem abgelegenen Standplatz aus nicht beurteilen, ob die Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft im Rahmen ihrer diesjährigen Verhandlungen etwa in der Lage ist, in eine Diskussion der Frage einzutreten oder etwa die Initiative nehmen könnte, bei der Hygienekommission des Völkerbundes die Festlegung solcher Regeln anzuregen. Da ich aber in einer mehrjährigen Tätigkeit auf dem Gebiete der Malariabekämpfung in der Türkei und in Niederländisch-Ostindien die Notwendigkeit eines bestimmten methodischen Verfahrens stark empfunden habe, möchte ich mir erlauben, einige Gedanken hierzu zur Diskussion zu stellen, ohne damit einer anderen Lösung durch eine Beratung befugter Malariologen vorgreifen zu wollen.

Die Methoden müssen auf der einen Seite in möglichst kurzer Zeit anwendbar und mit so wenig als möglich Belästigung für die Untersuchten verbunden sein, auf der anderen Seite müssen sie erschöpfend genug sein, um uns eine deutliche Vorstellung vom Stande und Gang der Malaria des Platzes oder der Landschaft zu gewähren. So müssen und dürfen wir also Methoden in Anwendung bringen, die uns nicht durch die Kompliziertheit ihrer Technik und den mit ihrer Anwendung verbundenen Zeitverlust zu sehr belasten, also einfache, rasch anwendbare Methoden, andererseits aber dürfen diese Methoden der Subjektivität und anderen Fehlerquellen nicht so viel Raum lassen, daß die Ergebnisse dadurch ungewiß und unvergleichbar werden.

Leisten müssen diese Methoden, daß wir mit ihrer Hilfe zu einer sicheren Einsicht gelangen, ob wir es mit endemischer oder mit epidemischer Malaria oder mit einer Pfropfepidemie zu tun haben, an welchem Zeitpunkt einer Epidemie wir stehen, ob und wieweit eine Endemie saisonal begrenzt ist und wo die Saison innerhalb des Jahres liegt, z. B. ob in der nassen oder in der trockenen Zeit, dazu, welche Arten des Parasiten angeschuldigt werden müssen. Außerdem müssen unsere Methoden uns bei der Nachuntersuchung zu einem Urteil verhelfen können, ob die genommenen Maßregeln zweckentsprechend und erfolgreich gewesen sind.

Diese Ziele können in ihrer Gesamtheit m. E. nur erreicht werden, wenn in jedem Falle drei Methoden zur Anwendung kommen: die Untersuchung auf Milztumor, die Parasitenuntersuchung und die Bestimmung des Hämoglobinindex.

I. Die Milzuntersuchung.

Bekanntlich hat R. Ross — The Prevention of Malaria — den Standpunkt vertreten, daß die einfache, rasch und ohne wesentliche Beschwerden für die Bevölkerung anzuwendende Milzuntersuchung die Methode der Wahl bei der Untersuchung größerer Bevölkerungsgruppen sein müsse und ausreichend sei, auch darum, weil seiner Überzeugung nach die Blutuntersuchung zu umständlich und zeitraubend sei. Die Kochsche Schule hat im extremsten Gegensatz hierzu die Untersuchung der gesamten Bevölkerung auf den Blutbefund gefordert und vielfach den Milzbefund ganz vernachlässigt.

In seiner klassischen Schrift: „Twee onderwerpen uit de Malariaepidemiologie“ (Mededeel. v. d. Burgerl. Geneesk. Dienst in Nederl. Indie, 1919, Deel IX), hat Schüffner die Unrichtigkeit der Rossschen Auffassung, die seit langem Gegner hatte, der Theorie nach widerlegt. Der Methode nach war sie von dem Augenblick ab unrichtig, wo die Kenntnis der Methode des dicken Tropfens zum Allgemeingut der Malariauntersucher geworden war, und damit die Untersuchung des Blutes auf Parasiten nicht allein einfach und in kurzer Zeit auszuführen, sondern vor allem unendlich viel sicherer im Ergebnis geworden war. Andererseits hat Schüffner aber auch wieder auf die Unentbehrlichkeit der Milzuntersuchung hingewiesen. Allerdings hat er gezeigt, daß der rohe Milzindex uns nur in engen Grenzen über den Stand der Malaria unterrichten kann, dafür aber deutlich kenntlich gemacht, daß wir einen sehr wichtigen Aufschluß erhalten durch Vergleichung des Milzindex mit dem Parasitenindex und besonders dann, wenn wir diese beiden Indizes für Kinder und Erwachsene gesondert vergleichen und dann wiederum untereinander. Es gelingt auf diese Weise, zu einer klaren Auffassung darüber zu kommen, ob es sich um endemische oder um epidemische Malaria handelt oder etwa um eine Epidemie, die einer alten Endemie aufgepfropft ist, eines der häufigsten Vorkommnisse in der Malariaepidemiologie.

Schüffner hat weiter die Meinung ausgesprochen, daß sich aus einer Größeneinteilung der gefundenen Milztumoren ein Schluß ziehen lasse auf die Infektionsdichtheit. Vieles spricht dafür, daß dies oft so ist. Es ist aber auch recht wohl möglich, daß der allgemeine Zustand der Bevölkerung, z. B. Ernährungsverhältnisse, dabei eine Rolle spielt. Bei schwachem, schlecht ernährten Volk mehr Rezidive, größere Milzen, auch bei nur einmaliger Infektion.

Milz und Parasitenindex nebeneinander gehalten geben aber auch in gewissen Grenzen Aufschluß über die Zweckmäßigkeit der genommenen Maßregeln, sei es nun, daß Chininisation angewendet oder allgemeine Assanierungsmaßregeln genommen worden sind. Während das Absinken des Parasitenindex hier unmittelbar den Erfolg der Bekämpfung anzugeben in der Lage ist, gilt dies für die Ergebnisse der Milzuntersuchung aber nur dann, wenn die Grade der Milzvergrößerung gehörig festgestellt sind, und dann bei sicherer Methode das Zurückgehen der großen Milzen bei gleichbleibendem Index den Erfolg kenntlich macht. Denn nach von vielen Seiten bestätigten Erfahrungen haben wir damit zu

rechnen, daß bei keiner Bekämpfungsmethode innerhalb des ersten Jahres nach dem Eingreifen, ja häufig noch länger danach, der Milzindex als Ganzes genommen irgendwie nennenswert verändert wird. Wohl aber kann man aus Veränderungen in der prozentualen Verteilung der vergrößert gefundenen Milzen auf die verschiedenen Größengrade in gewissen Grenzen wichtige Schlüsse ziehen. Gerade darum scheint eine Festlegung der Methode der Größenbestimmung so notwendig.

Die Fingerbreiten- und Handbreitenmethode nun läßt uns darin gänzlich im Stich, weil — neben anderen gröberen Fehlern der Methode — der Maßstab einer Fingerbreite viel zu klein ist. Auch der Schüffnersche Maßstab — dessen Kenntnis ich voraussetze — ist nicht sehr groß, aber er schaltet doch die Subjektivität schon in weit höherem Grade aus. Selbstverständlich ist man sich darüber eins, daß eine Milz „III oder VI" etwas ganz anderes ist, ob man sie bei einem Säugling oder bei einem Erwachsenen feststellt, selbstverständlich bieten die herabgesunkenen und verlagerten Milzen sich schnürender oder abgemagerter Frauen und alter Männer Veranlassung zu Irrtümern, und es lassen sich noch eine Menge anderer Fehlerquellen aufzählen. Zugegeben! Aber es ist auch gar nicht notwendig, die nach den kleinen Maßstäben aufgenommenen Ziffern in ihren Einzelheiten zu verwerten. Es genügt, wenn man die Milzen „I und II" zusammenfaßt und ihnen die Milzen „III und größer" als ein Ganzes gegenüberstellt, vielleicht daneben noch angibt, wieviel auf die Milzen „V und größer" entfällt, meist sind dies kleine Zahlen. Dann wird man in der Beobachtung von Epidemien und Endemien sehr oft sehen können, daß in der Folge von zweckentsprechenden Maßnahmen der Milzindex zwar der gleiche bleibt, die Gruppe der Milzen „III und größer" aber nach Ablauf eines Jahres erheblich zugunsten der Milzen „I und II" abgenommen hat.

Da eine solche die kleineren Untermaße zusammenfassende Art der Verwertung tatsächlich zu viel eindeutigeren Ergebnissen führt, als es bei der Verwertung der kleineren Zahlen jeder Gruppe der Fall ist, scheint es unnötig und unzweckmäßig, nach feineren Methoden der Milzgrößenbestimmung zu suchen. Die von Christophers (l. c.) ausgearbeitete Methode, über deren theoretische Bedeutung ich hier nicht urteilen darf, weil ich sie in der Praxis bisher nicht verwendet habe, kostet ganz sicherlich für die Person

das 10—20fache der Zeit, die das Milzfühlen erfordert, sie erheischt ferner eine weitgehende Entblößung des Bauches. Beide Forderungen stoßen in der Praxis auf unlösbare Schwierigkeiten. Wenn wir nicht mehr in 5 Stunden 200 Menschen aufnehmen können, wird der Zeitverlust zu groß, und wenn wir dem Schamgefühl der Frauen eines muslimischen Landes zu viel zumuten, haben wir ausgespielt.

Die Schüffnersche Methode hat sich in Niederländisch-Ostindien bewährt. Wir fühlen kein Bedürfnis nach einer Änderung.

Bezüglich der obengenannten beiden Gruppen etwa die Grenze zwischen Milz IV und V, also die parallel dem Rippenbogen über den Nabel laufende Linie, als Hauptgrenzlinie zu verwenden — vielleicht eine natürlich scheinende Lösung — ist unzweckmäßig. Wahrscheinlich würde dann in den allermeisten Fällen die Gruppe der großen Milzen im Gesamtbilde des Milzbefundes zu klein werden, der zahlenmäßige Ausdruck ihrer Verkleinerung nach getroffenen Maßnahmen würde dann leicht dem Zufall unterworfen sein. Ob es möglich ist, zwischen dem Rippenbogen und dem Nabel eine bessere, anatomisch besser fixierte Grenzlinie zu finden als die Schüffnersche Linie zwischen seinen Milzen II und III, wäre zu untersuchen. In dieser Gegend aber liegt tatsächlich die Grenze zwischen zwei in der Praxis vorkommenden Hauptgruppen von Milzgrößen, und es ist zweckmäßig, die Berechnungsgrenze hier zu wählen.

Für die Berechnung eines alle Milzbefunde zusammenfassenden Index, wie der von Ross vorgeschlagene Durchschnittsindex, fehlen vorläufig die anatomischen und pathologisch-anatomischen Vorstudien und Grundlagen.

Es scheint mir also, daß man bei einer internationalen Regelung bezüglich der Bestimmung der Milzgröße von komplizierten Meßmethoden abraten müßte, auf der anderen Seite aber der Subjektivität der Fühlmethoden dadurch Rechnung zu tragen hat, daß man sich mit einer Einteilung in zwei, höchstens drei Gruppen bescheidet, deren Grenzen so zu wählen sind, daß man bei Durchschnittsendemien der betreffenden Erdregion in jeder der Gruppen eine Zufallsergebnisse ausschließende Anzahl von Fällen findet.

II. Die Untersuchung des Blutes auf Parasiten.

Man dürfte sich heute darüber einig sein, daß der Blutbefund bei Malaria nur noch mittels der Methode des dicken Tropfens erhoben werden darf. Ältere Untersuchungen, die vor der Zeit seiner Anwendung liegen, können kaum mehr zu irgend welchen Vergleichen herangezogen werden.

Vor einigen Jahren führte ich bei einem Volksstamm im Süden der Insel Soemba eine Untersuchung durch, bei der bei Kindern ein Milzindex von

über 90% (kleine Milzen), ein Parasitenindex von noch nicht 10% gefunden wurde. Auch diese 10% waren nur durch ganz vereinzelte Parasitenbefunde im dicken Tropfen festgestellt worden. Bei der Ausstrichmethode wäre man wahrscheinlich auf einen Parasitenbefund von annähernd 0% gekommen und hätte in jener Zeit an eine andere Seuche denken müssen. Es handelte sich um ein Land mit ganz eng begrenzter Malariasaison, in der kaum jemand der Infektion entging, aber dann fast ein Jahr Zeit hatte, relativ zu genesen. Wir kamen zufällig gegen Ende der langen freien Periode.

Man sollte sich aber der Grenzen der Leistungsfähigkeit der Dicken-Tropfen-Methode bewußt sein, oder vielleicht, besser gesagt, der Grenzen der Urteilsfähigkeit des Durchschnittsuntersuchers und unserer Helfer. Wiederholt ist schon darauf hingewiesen, wie im Mittelteil des Tropfens Sphären mit Quartanaparasiten verwechselt werden. Es ist also zu fordern, daß sowohl die Mitte wie die Randteile untersucht werden. Ferner möchte ich — auf Widerspruch gefaßt — der Meinung Ausdruck geben, daß die Differentialdiagnose zwischen Quartana und Tertiana mit Sicherheit durch den dicken Tropfen nicht gewonnen werden kann. Geschrumpfte Tertianaparasiten können im Zentrum des Tropfens schön gerundete Quartanaparasiten mit klumpigem Pigment vortäuschen, in den Randteilen kann auch der Quartanaparasit so auseinandergezerrt werden, daß er an Plasmodium vivax erinnert. Viele erfahrene Untersucher werden mir beistimmen, wie zweifelhaft das Bild oft ist. Gerade Anfänger und wenig kritisch veranlagte Untersucher sind geneigt, die Diagnose Quartana im dicken Tropfen häufiger zu stellen, als der tatsächliche Befund dies rechtfertigt. In dem öden Gleichmaß des Routinewerks ist die Diagnose „Quartana" eine erwünschte Sensation, lustbetont, damit verdächtig und der Kritik bedürftig.

Wenn aus epidemiologischen Gründen daran gelegen ist, die beiden großen Parasiten voneinander zu scheiden, und wenn die dicken Tropfen ein häufigeres Vorkommen von Quartana vermuten lassen, so muß man sich mit der Mühe belasten, die Untersuchung, sei es auch nur teilweise, mit Ausstrichpräparaten zu wiederholen, genau wie man das ja ganz selbstverständlich im klinischen Falle tun würde.

Will oder kann man diese Sicherheit nicht schaffen, so erscheint es richtiger, entweder die Zahlen für die beiden großen Parasiten in der Statistik zusammenfassen oder wenigstens bezüglich der Quartana zu bemerken, daß die Diagnose nicht durch Ausstrichpräparate gesichert ist. Nur so werden Statistiken über Tertiana und Quartana wirklich vergleichbar, nur so wird man wissen, woran man ist, wenn man die Angaben der Literatur zum Vergleich heranzieht.

III. Die Hämoglobinbestimmung.

In den letzten 4 Jahren habe ich, wie schon früher in der Türkei, bei Massenuntersuchungen in Niederländisch Indien die Bluttuntersuchung durch Feststellung des Hämoglobinindex nach Tallquist erweitert.

Zunächst ist zu sagen, daß ein weiterer Zeitverlust bei der Untersuchung damit nicht verbunden ist, wie dies durch die Anwendung anderer Hämoglobinbestimmungsmethoden der Fall sein würde. Die Untersuchung der Bevölkerung läßt sich auch bei guter Organisation nur in beschränktem Maße „taylorn", weil das Objekt, der untersuchte Eingeborene, nicht für Ordnung geschult ist. Wir untersuchen so, daß ein Untersucher die Milz fühlt, den Ritz am Ohrläppchen macht und die Hämoglobinuntersuchung ausführt. Der zweite Untersucher nimmt den Tropfen ab, hierzu braucht er — besonders weil die Kinder bis zu diesem Stadium ungemütlich geworden sind — annähernd so viel Zeit wie der erste Untersucher für seine Aufgabe. Zwischen beiden Untersuchern sitzt der Schreiber. Um die 10 Personen wird die Übereinstimmung der Zahlen von Liste und Objektträger konstatiert. Für 200 Personen werden so etwa 4—5 Stunden gebraucht.

Was leistet die Hämoglobinbestimmung nach Tallquist? Sie ist subjektiv wie alle Hämoglobinbestimmungen, vielleicht die Subjektiveste. Seit 30 Jahren ist sie bekannt, seit 30 Jahren ist sie als unzuverlässig verschrien, seit 30 Jahren hält sie sich in der Praxis. Also muß sie wohl in bestimmten Grenzen doch brauchbar sein. Verwertet man nur die großen Farbenunterschiede, so wird ihre Brauchbarkeit erhöht.

Wertlos für den vorliegenden Zweck würde es sein, auf Unterschiede zwischen 70% und 80%, ja selbst zwischen 70% und 90% irgend welchen Wert zu legen. Das können wir aber entbehren. Ganz ähnlich wie beim Milzbefund haben wir nur zwei große Gruppen auseinanderzuhalten, nämlich ob wir überwiegend Indizes von 60% bis 100% vor uns haben, oder ob ein hoher Prozentsatz von Indizes um 50% und darunter vorhanden ist. Über solche Unterschiede gibt auch der Tallquist eindeutige Auskunft. Alles natürlich unter der Voraussetzung, daß er korrekt angewendet wird und bei ein und derselben Untersuchung der Untersucher nicht wechselt.

Solche Unterschiede oder ihr Fehlen ist nun bei der Beurteilung des Malariabefundes von recht großem Nutzen gewesen, sowohl hinsichtlich der Beurteilung der augenblicklichen Situation wie auch bei der Vergleichung von Befunden am gleichen Ort zu verschiedenen Zeiten.

Bei nicht wesentlich erschütterter Konstitution des Individuums reagiert der Hämoglobinindex rasch binnen engen Zeitgrenzen auf Infektion und Genesung, besonders stark im Kindesalter, jedenfalls viel rascher und stärker als die Milz. Im ersten akuten unbehan-

delten Anfall — und mit unbehandelten oder ungenügend behandelten Anfällen haben wir bei primitiven Völkern meist zu tun — ist die Senkung des Index groß, ebenso im Rezidiv. In den Zwischenzeiten und nach der relativen Genesung erreicht der Hämoglobinindex mit Ausnahme kachektisch gewordener Fälle rasch wieder hohe Ziffern von 70, 80, 90%. Wahrscheinlich läuft sogar stets in unbehandelten Fällen die Besserung des Hämoglobingehaltes dem Verschwinden der Parasiten aus der Blutbahn voraus.

In dem oben erwähnten Falle der Landschaft Soemba standen alle Hämoglobinindizes der Norm nahe, auch bei den Trägern spärlicher Parasiten; das gleiche beobachtet man fast stets, wenn man eine Bevölkerungsgruppe außerhalb der Malariasaison untersucht.

Damit kommen wir auf die Leistung der Methode bezüglich der Epidemiologie. Wenn wir in einer Malariagegend zu einer Epidemie gerufen werden, werden wir nur in wenigen Fällen bei der Ausdehnung der Tropenländer noch zeitig genug kommen, um die Epidemie in ihrem Gange zu verfolgen, meist wird sie ihren Gipfel überschritten haben. Das aber ist wichtig: Wo stehen wir zur Epidemie? Und bei einer Endemie: Ist sie saisonal begrenzt oder nicht, und wenn ja, wo liegen diese Grenzen?

Der Milzindex als Ganzes genommen läßt uns im Stich und auch die Bestimmung der Milzgröße ergibt nicht immer ein deutliches Resultat. Bei endemischer Malaria ist der Milzindex nur geringen Schwankungen unterworfen, bei einer Epidemie können wir im Laufe des ersten Jahres außer einer Verkleinerung der großen Milzen eine wesentliche Änderung nicht erwarten.

Der Parasitenindex kann, wie Schüffner lehrte, in seinem rechnerischen Verhalten zum Milzindex Aufklärung geben, über die Frage Epidemie oder Endemie. Falls er höher ist als der Milzindex im Augenblick der Untersuchung deutet er außerdem noch auf eine sehr akut einsetzende Epidemie. Übrigens aber sagt uns seine Höhe nur über die Schwere des Zustandes etwas, nichts über die zeitlichen Verhältnisse, falls wir nicht nach mehreren Monaten noch einmal untersuchen.

Der Hämoglobinindex aber gibt Sicherheit, ob wir uns noch in einer Periode akuter Infektion oder häufiger Rezidive befinden oder ob diese Periode überschritten ist. Finden wir, besonders bei den Kindern, zahlreiche Indizes von 50% und darunter, so stehen wir mitten in der Infektionsperiode. Sind trotz hohen Milzindex und relativ hohen Parasitenindex — die dicken Tropfen holen

eben die Parasitenträger heraus — die Hämoglobinindizes auf 70% und darüber zurückgegangen, so befinden wir uns bei einer Endemie außerhalb der Saison, bei einer Epidemie liegt der Gipfel hinter uns. Untersuchen wir nach dem Einsetzen von Bekämpfungsmaßnahmen in bestimmten Abständen erneut, so kommt ein Erfolg am schnellsten und deutlichsten in der Besserung der Hämoglobinindizes zum Ausdruck, wie Essed und ich z. B. bei der Endemie im Hafen von Tandjong Priok erweisen konnten (Mededeel. Dienst d. Volksgezondh. Nederl. Indie, 1925).

Auf die Bedeutung dieser Erkenntnis für die Beurteilung der Situation und hinsichtlich der zu ergreifenden Maßnahmen braucht nicht weiter eingegangen zu werden.

Ein Haupteinwand gegen die Verwendung des Hämoglobinindex entspringt natürlich dem Bedenken, das sich für jeden erfahrenen Tropenarzt sofort erhebt, ob nicht der Wert dieser Bestimmungen durch das Vorhandensein von Ankylostomeninfektion eingeschränkt oder gänzlich illusorisch gemacht werde. Die Berechtigung dieses Einwandes ist anscheinend so schlagend, daß ich überzeugt bin, daß gerade seinetwegen die Verwendung des Hämoglobinindex gering gewesen ist. Ich kann aber auf Grund von Erfahrungen bei mehreren 10 000 untersuchten Individuen in verschiedenen Gegenden Niederländisch-Indiens mitteilen, daß dieses Bedenken in der Praxis wesentlich weniger schwer wiegt, als theoretisch anzunehmen wäre.

Allerdings, wo wir es mit einer ernstlichen Ankylostomeninfektion der Bevölkerung zu tun haben, in dem Sinne, daß wir tatsächlich nicht nur mit Infektion, sondern mit Wurmkrankheit zu tun haben, verliert der Hämoglobinindex seinen Wert. Das ist aber nicht allzu häufig der Fall, kommt in Niederländisch-Indien jedenfalls nur in so begrenzten Verhältnissen vor, daß ich die Ankylostomiasis gegen meine eigene Erwartung in den letzten Jahren niemals als Störungsfaktor in Rechnung zu setzen brauchte.

Die Untersuchung auf Wurmeier bei einer Anzahl Kinder, sofern wir bei niedrigen Hämoglobinindizes den Verdacht auf Ankylostomiasis haben, kostet wenig Zeit, wir gewinnen rasch eine Übersicht, ob wir es mit einer starken Infektion oder mit dem fast ubiquitär vorkommenden schwachen Parasitismus zu tun haben. Diese schwache, allerdings fast überall im tropischen Tieflande vorhandene Ankylostomeninfektion senkt den Hämoglobinindex aber keineswegs so stark, daß dadurch die Beurteilung einer Malariaepidemie gestört würde.

Zu einer vollständigen Malariauntersuchung gehört also, wie normativ festzulegen wäre:

1. Die Milzuntersuchung.

Diese wäre vorläufig nach der Schüffnerschen Methode auszuführen unter rechnerischer Scheidung von zwei Gruppen der Milzen „I und II“ und der Milzen „III und größer als III“. In

bestimmten Fällen schwerer Infektion wäre vielleicht noch eine dritte Gruppe: „Milz V und größer als V" anzufügen.

2. Untersuchung des Blutes auf Parasiten mittels der Methode des dicken Tropfens.

Zu scheiden sind hierbei die Tropikafälle von den Fällen der großen Parasiten. Wo die Quartanafälle von den Tertianafällen geschieden werden, muß angegeben sein, ob die Diagnose der Quartana durch Ausstrichpräparate gesichert ist oder nicht.

Die Tropikafälle können geschieden werden in Fälle mit Ringen, in Fälle mit Ringen und Gametozyten und Fälle mit Gametozyten allein, sofern man hieraus besondere Schlüsse zu ziehen wünscht. Die Gametozyten werden nur bei Tropika bestimmt und prozentual auf die Zahl der Tropikafälle bezogen.

3. Die Bestimmung des Hämoglobinbefundes nach Tallquist.

Es sind entweder die Ergebnisse laut Befund in einer Tabelle wiederzugeben oder in zwei Gruppen mitzuteilen, wieviel Prozent der gefundenen Indizes 50% und weniger, wieviel 60% und darüber betrugen.

Die rechnerische Verwertung der Ergebnisse.

Bei den Forderungen, die man bezüglich der statistischen Verwertung der Ergebnisse an den Untersucher stellt, sollte man sich einer biologischen Tatsache bewußt sein, auf die Johannsen im Einleitungskapitel seines berühmten Buches („Elemente der exakten Erblichkeitslehre") in launiger Weise hinweist, daß nämlich die meisten Biologen und biologisch interessierten Mitbürger nicht besonders mathematisch veranlagt oder geschult sind. Es ist andererseits eine typische Erscheinung, daß die mathematisch gut Veranlagten sich durchaus nicht in die Lage derjenigen versetzen können, denen diese Veranlagung fehlt. So werden Formeln aufgestellt und ihre Verwendung verlangt, deren Anwendung gerade der gewissenhafte Untersucher ablehnt, weil er sich über ihre Entwicklung nicht hinreichend klar geworden ist. Martini (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1924, Bd. 28, S. 419) hat daher recht, wenn er vom Untersucher die Errechnung der von ihm vorgeschlagenen Indizes nicht unbedingt fordert.

Übrigens bedarf es dessen auch gar nicht, wenn nur der Untersucher in seinen Statistiken so viel von seinen Befunden wiedergibt, daß daraus von anderen, die daran interessiert sind, beliebige Berechnungen ausgeführt werden können.

Hiermit komme ich auf ein sehr häufiges Manko der Publikationen, daß nämlich die Indizes gegeben sind, aber nicht die Anzahl der untersuchten Personen. Wird deren Zahl aber in jedem Falle angegeben, so kann jeder Leser und Beurteiler den mittleren Fehler errechnen und damit die Brauchbarkeit des Materials prüfen. Diese Angabe ist unbedingt zu fordern.

Und wünschenswert — weil es unnötiges Nachrechnen erspart — wäre es, wenn auch bei den Milzgrößenbefunden und bei den Parasitenbefunden den Prozentzahlen die absoluten Zahlen beigefügt würden. Eine Mehrarbeit, außer ein wenig Schreibwerk, wird dadurch ja nicht verursacht, die Möglichkeit der Überprüfung und die Vergleichbarkeit wird aber erleichtert. Dann kann die Brauchbarkeit des Materials und die Zuverlässigkeit der gezogenen Schlüsse jederzeit mathematisch nachgeprüft werden, und eine solche Kritik wird dann schon dafür sorgen, daß die Bewertung eines nur kleinen Materials mit größerer Vorsicht stattfindet, als dies vielfach bisher geschah.

Eine große Erleichterung für die Vergleichung verschiedener Situationen wäre es, wenn prinzipiell die Untersuchung einer gleichen Anzahl von Menschen ausgeführt würde. Richtiger noch wäre es, wenn stets der gleiche Prozentsatz einer Bevölkerung untersucht würde, aber meistens kennen wir diese Zahl nicht. Auch die Berechnung der zu untersuchenden Bevölkerungsrate nach einer bestimmten Formel wird daher meist nicht möglich sein.

Seit einigen Jahren nehme ich in jedem Falle 200 Menschen auf, 50 Kinder unter 5 Jahren, 50 Schulkinder, 50 Frauen und 50 Männer. Die Berechnung der Indizes wird dadurch sehr erleichtert. Die Einteilung der Kinder nach dem Lebensalter in Jahresabschnitten haben wir aufgegeben, weil sie doch bei primitiver Bevölkerung auf rohe Schätzungen ausläuft und bei den kleinen Zahlen der Zufall eine zu große Rolle spielen würde. Dagegen wird bei allen Kindern unter einem Jahr die Anzahl der Lebensmonate — die die Mütter meist gut angeben — notiert, um auch hieraus Schlüsse bezüglich der Saison ziehen zu können.

Es gibt natürlich Plätze, wo wir 200 Menschen nicht zusammenbekommen.

Das ist aber nicht häufig. Mehr kommt es vor, daß wir mit einer größeren Bevölkerungsgruppe zu tun haben, so daß die Untersuchung von 200 Menschen einen zu kleinen Prozentsatz erfassen würde. Aber auch dann tut man gut, lieber mehrere Gruppen zu 200 Menschen aus verschiedenen Himmelsrichtungen der Niederlassung zu untersuchen. Man gewinnt dadurch wertvolles Vergleichsmaterial.

Auf die Notwendigkeit, auch die Erwachsenen, und unter diesen beide Geschlechter gleichmäßig zu untersuchen, ist in den letzten Jahren, so auch durch Schüffner, überzeugend hingewiesen worden.

Jeder Untersucher sollte aus seinem Material errechnen:

1. Den Milzindex, dazu die prozentuale Verteilung der vergrößert gefundenen Milzen auf die einzelnen Größen oder wenigstens auf die oben erwähnten zwei Gruppen. Dagegen nicht eine prozentuale Verteilung auf die Gruppen 0, I, II usw., da es eben darauf ankommt, den Prozentsatz der großen Milzen unter den an sich vergrößert gefundenen Milzen in einer bestimmten, möglichst großen Zahl zu erhalten.

2. Den Parasitenindex:

a) An sich in Prozenten (die bekanntlich bei Einzelrechnung der Doppelinfektionen 100% überschreiten können).

b) Die prozentuale Verteilung der positiven Befunde auf die Arten der Parasiten, und zwar geschieden nach den beiden Gruppen der großen Parasiten und der Tropika, oder auch die erste Gruppe noch geteilt nach Tertiana und Quartana unter den oben genannten Kautelen.

c) Den Prozentsatz der Gametozyten auf die tatsächlich gefundenen Tropikaträger (nicht etwa auf die Gesamtheit der Parasitenträger).

3. Den absoluten Index (Leger), den man auch vielfach irrtümlich als „Infektionsindex" oder auch als „Malariaindex genannt" findet.

Bei diesem Index werden sowohl alle positiven Milzbefunde als alle positiven Parasitenbefunde berücksichtigt, also auch die Milzbefunde ohne Parasiten und Parasitenbefunde ohne Milztumor. Die Berechnung ist einfach, weil man allein der Zahl der vergrößert gefundenen Milzen die Zahl der positiven Plasmodienträger ohne Milzschwellung zuzuaddieren hat, um dann die Summe auf die Zahl der Untersuchten zu beziehen.

Die praktische Bedeutung dieses Index ist aber geringer als die der beiden ersten Indizes, weil es ja gerade auf die Scheidung und Vergleichung der beiden Indizes ankommt, nicht auf ihre Zusammenfassung.

Mit dem von Martini (l. c.) vorgeschlagenen wahrscheinlichen Index kommen wir bereits auf das Gebiet der Benutzung mathematischer Formeln, die den meisten Biologen unsympathisch ist. Den Wert solcher Berechnungen will ich nicht in Abrede stellen, zweifle aber an der Möglichkeit, sie allgemein einzuführen. Außerdem scheint es mir, daß diese Ziffer stark durch den Zufall beeinflußt werden kann, da ja den Ergebnissen unserer Untersuchungen in jedem Falle Fehler anhaften, worauf ja auch Martini selbst hinweist. Beispiele, wie sie Martini zur Erläuterung annimmt, dürften kaum wirklichen Verhältnissen Rechnung tragen.

Ein Bedürfnis nach einem solchen Index vermag ich vorläufig nicht zu erkennen.

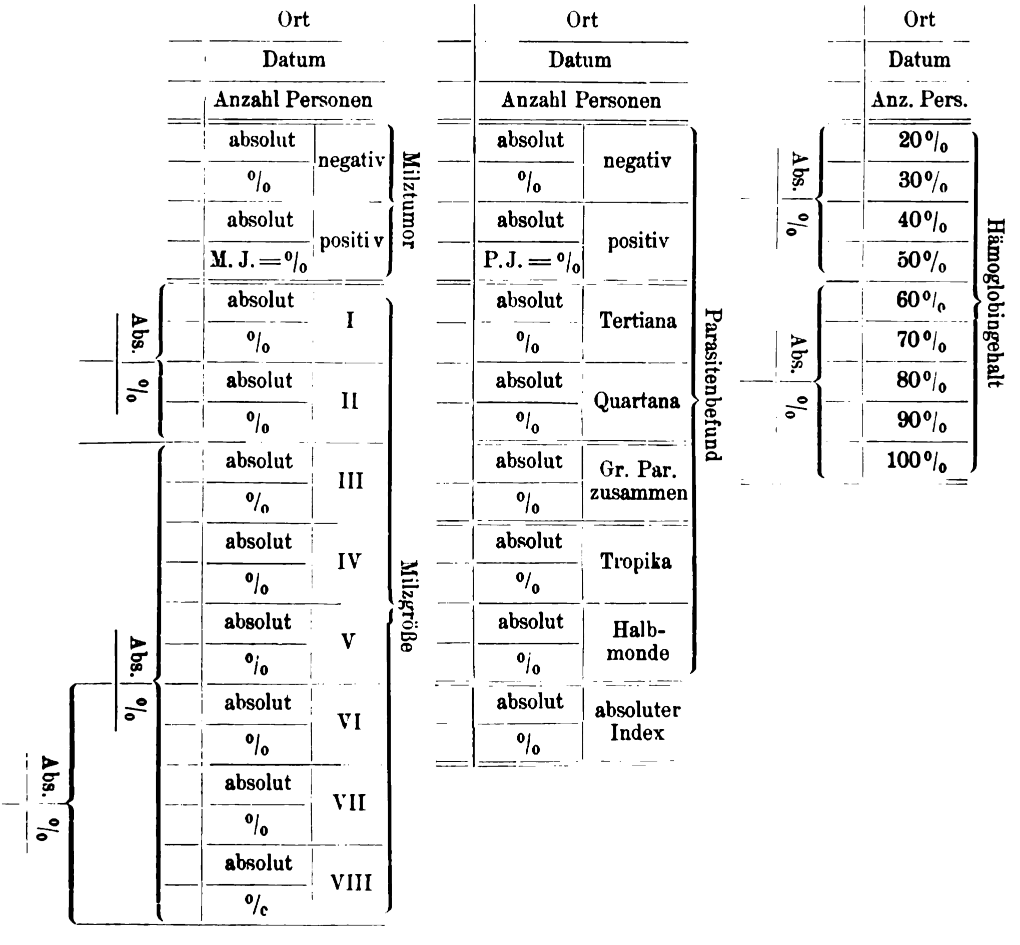
Übrigens fordert Martini ja auch selbst nicht von jedem Untersucher die Berechnung, sondern außer der Angabe der übrigen absoluten Zahlen noch die absolute Zahl der Personen mit positivem Befund von Milz und Parasiten.

4. Die prozentuale Verteilung der Hämoglobinindizes auf die

untersuchten Personen, oder wenigstens die prozentuale Verteilung der beiden oben genannten Hauptgruppen von Indizes.

5. Alle Berechnungen müssen gesondert nach den 2 Gruppen der Kinder — unter 5 Jahr und über 5 Jahr — und für Frauen und Männer gesondert ausgeführt werden. Wenn das Material es zuläßt oder aus anderen Gründen es wünschenswert erscheint, müssen außerdem die Kinder und die Erwachsenen in 2 Gruppen einander gegenübergestellt werden.

Für die statistische Mitteilung wäre etwa das folgende Schema vorzuschlagen, wie wir es seit einiger Zeit benutzen:



Zum Schluß sei nochmals bemerkt, daß ich als das Wesentliche bei der Behandlung dieser Frage nicht ansehe, ob die hier ge-

machten Vorschläge in ihren Einzelheiten gebilligt oder verworfen werden, sondern daß überhaupt eine internationale Normalisierung der Untersuchungsmethode angestrebt wird.

Über diese Methoden hinaus aber bleibt dem biologisch denkenden Untersucher stets noch ein weites Feld von Aufgaben, die in jedem Falle ihre eigene Lösung finden müssen, welche sich ergibt aus den Eigenarten der gegebenen Situation. Hierzu hat Swellengrebel noch unlängst in einem seiner Berichte an die Hygienekommission des Völkerbundes (Annex 12, S. 13) interessante Vorschläge gemacht. Zeitliche, räumliche, soziale Verschiedenheiten müssen aufgesucht und in die richtige Position zueinander gebracht werden, um Vergleichswerte aus ihnen zu gewinnen. Und für die Verwertung der Ergebnisse wird man sich immer des klugen Wortes Johannsens erinnern müssen, daß wir Biologie mit Mathematik aber nicht als Mathematik zu treiben haben.

Demonstrationen und Erläuterungen zur Schwarzwasserfrage.

Von

Prof. Dr. **Albert Plehn,** Berlin.

Mit 4 Abbildungen im Text.

M. H.! Ich hatte Ihnen bereits in der für 1914 in Aussicht genommenen Tagung unserer Gesellschaft das zeigen und erläutern wollen, was uns heute beschäftigen soll. Dann verhinderte der Krieg die Tagung. Ich habe später nach dem Kriege meine Präparate und Bilder einem kleinen Kreis interessierter Kollegen im Urbankrankenhause vorgeführt. Das Wesentlichste wurde 1920 im „Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene" mitgeteilt. Abbildungen zu bringen gestatteten damals weder meine privaten noch die öffentlichen Mittel. Da Rocha Lima hat dann meine Angaben durch Salvioli nachprüfen lassen, und dieser konnte die gleichen Befunde nicht erheben, ebensowenig Ziemann. M. H.! Wenn die Sache einfach wäre, hätte man sie wohl schon früher herausgefunden. Ich möchte Ihnen hier das Material zeigen, auf welches meine Anschauungen sich gründen.

Vorher noch einige Bemerkungen für die, welchen meine Ausführungen von 1920 nicht gegenwärtig sind.

Die erste Frage ist: Welches ist beim Schwarzwasserfieber die Stätte der Blutauflösung? — Zunächst ist man geneigt, sie in der allgemeinen Zirkulation zu suchen, oder aber an den Stätten des physiologischen Blutunterganges: Milz, Leber, vielleicht Knochenmark.

Nun ist es jedoch Tatsache, daß im peripheren Blut gelöstes Hämoglobin in der Regel vermißt wird. Gewiß, es kann auch einmal vorhanden sein, wenn der Blutzelluntergang ein besonders stürmischer ist; aber das ist seltenste Ausnahme, und außerdem wird ein geringer Hb-Gehalt des Serums auch häufig bei Gesunden, sowie bei allen möglichen Krankheiten gefunden, bei welchen keinerlei Erscheinungen sonst auf vermehrten Untergang von Blutzellen hindeuten.

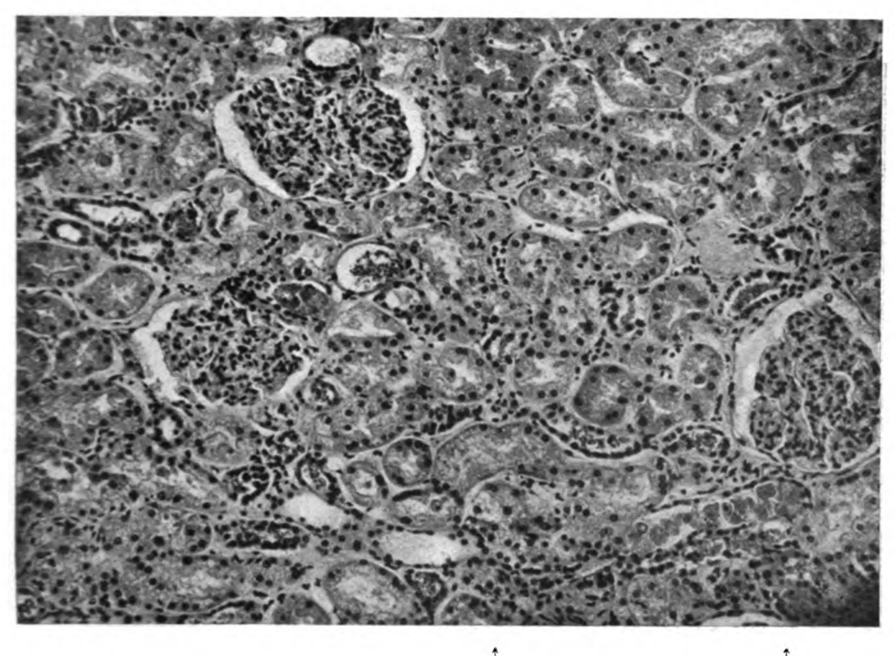


Abb. 1. Im Verfolg der Pfeile a: Nekrose des größtenteils seiner Kerne verlustig gegangenen Epithels eines gewundenen Harnkanälchens. Im Verfolg der Pfeile b: Harnkanälchen mit wohlerhaltenem Epithel, das grobe kernlose Schollen enthält. Sie dürften oberhalb abgestoßenen, nekrotischen, gequollenen Epithelzellelementen entsprechen und bilden das Material für die zylindrischen Pfröpfe.

Milak 26. Niere. Objektiv aa; Homal I; Auszug 30 cm; 115fache Vergrößerung.

Endlich fehlen — von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen — an den Blutzellen in der Zirkulation alle Veränderungen, welche auf eine beginnende oder fortgeschrittene Auflösung hindeuten.

Was Milz und Leber betrifft, so ist bisher ganz allgemein übersehen worden, daß der Weg von ihnen zu den Nieren durch den großen Kreislauf führt. Das etwa in Milz und Leber frei gewordene Hb muß, soweit es zu den Nieren gelangt, auch den großen Kreislauf passieren. „Abgefangen" von seinen Endothelien, wie so viele andere Stoffe, kann es nicht werden — sonst würde es eben nicht zu den Nieren gelangen.

Weil es aber hier, und zwar massenweise, ausgeschieden wird, so bleibt nichts übrig, als die Stätte des Blutzelluntergauges in den Nieren selbst zu suchen.

Nun enthalten die Nieren aber bekanntlich keinerlei Zellelemente, welchen man eine solche Blutzellzerstörung zuschreiben möchte, und daran ändert auch die Malaria, die unerläßliche Voraussetzung für das Schwarzwasserfieber, nichts.

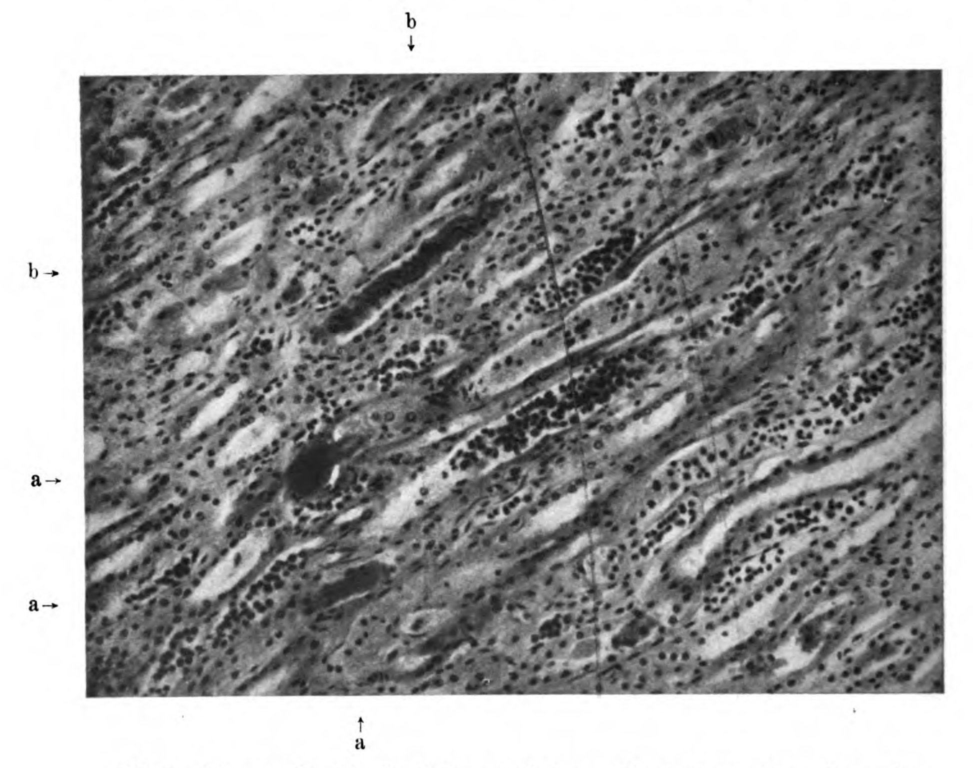


Abb. 2. Die geraden Harnkanälchen erscheinen vollgestopft durch geschrumpfte Nierenepithelzellen mit pyknotischem Kern. Die eigene Epitheldecke ist meist erhalten. Der lange Zylinder im Verfolg der Pfeile b läßt seine Zusammensetzung aus verklumpten Zellen noch erkennen. Im Verfolg der Pfeile a ist die Umwandlung der Zellenkonglomerate in ziemlich homogene Pfröpfe bereits vollendet.
Harrison. Niere IV. 11. Objektiv aa; Homal I; Auszug 55 cm; 185fache Vergrößerung.

Wohl aber zeigen diese Nieren Veränderungen, die bei meinen ersten Untersuchungen übersehen wurden[1]) und die vielleicht einen Weg zur Klärung dieser Frage weisen. Das Problem der Entstehung jener bekannten grob-

---

[1]) A. Plehn, „Die Nieren beim Schwarzwasserfieber“, D. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1903, Bd. 7, S. 270.

scholligen bis derb-homogenen Zylinder in den Harnkanälchen hängt eng damit zusammen.

Sie sollen durch Gerinnung, durch Koagulation des enorm eiweißreichen Nierensekrets sich bilden, und an ihrem Zustandekommen eventuell auch noch Resorptionsvorgänge mitwirken, durch welche ihnen, bzw. dem die Kanälchen passierenden Sekret, Wasser entzogen wird.

Ich selbst habe früher angenommen, daß sie so entstünden, wenn ich auch stets der Meinung war, daß das Aufhören der Sekretion, bzw. der Sekretbewegung, der Koagulation vorangehen müsse.

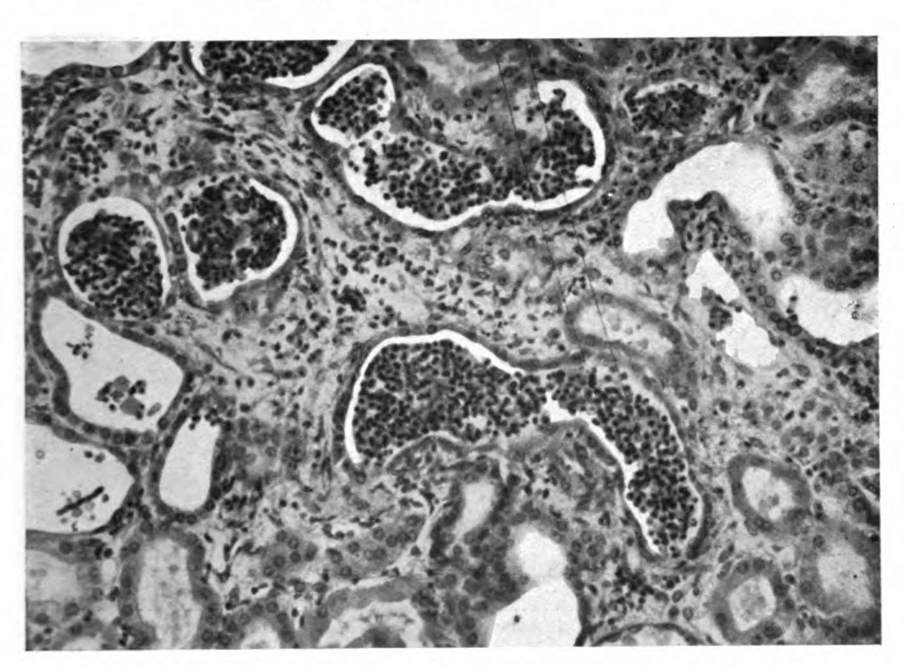


Abb. 3. Die erweiterten Harnkanälchen sind dicht ausgestopft mit zusammengesinterten verklumpten Epithelzellen. Das eigene Epithel ist an der Stelle des Schnitts fast überall wohl erhalten. Ödem des interstitiellen Gewebes.

Künne 25. Objektiv aa; Homal I; Auszug 60 cm; 200fache Vergrößerung.

Die erneute Untersuchung der Nieren in sehr dünnen Paraffinschnitten zeigte alle Übergänge von homogenen bis grobscholligen Zylindern zu Konglomeraten von abgestoßenen Nierenepithelzellen und Zellverbänden. Die Zellen haben teilweise noch einen vollkommen erhaltenen oder pyknotischen Kern, teilweise sind sie zu homogenen, kolloiden Massen zusammengesintert.

Sehr bemerkenswert ist, daß man diese Zellkonglomerate in Kanälchen antrifft, deren Epithel vollständig erhalten ist. Sie müssen also dorthin von oberhalb eingeschwemmt sein und müssen irgendwo oberhalb fehlen. Das ist sehr schwer objektiv festzustellen, denn wenn das Epithel fehlt, hat der Schlauch nichts Charakteristisches mehr und ist als solcher kaum noch zu er-

kennen, zumal die Basalmembran bald zusammenfällt, sofern sie nicht untergeht. Aber auch solange noch die nur von der Basalmembran umschlossenen Räume vorhanden sind, ist oft nicht zu entscheiden, ob es sich um epithelberaubte Harnkanälchen oder um Kapillaren handelt, falls nicht ein zufällig getroffener, im Schnitt spindelförmig erscheinender Kern, sie als Kapillaren erkennen läßt.

Wenn man aber den Verlauf eines besonders gerade gestreckten, genau in der Längsachse getroffenen Kanälchen verfolgt, so gelingt es zuweilen, die

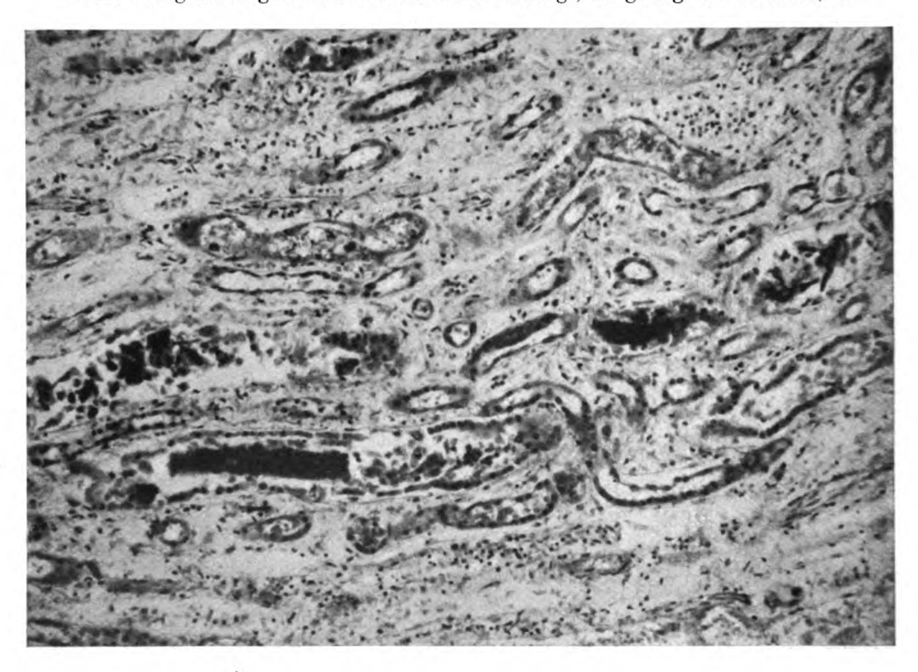


Abb. 4. Ausgedehnte Nekrose des größten Teils des Nierenparenchyms. Alle Übergänge von nekrotischen Zellkonglomeraten in den Harnkanälchen mit meist geschrumpftem oder teilweise abgestoßenen Epithel, zu dem derben Zylinder in Richtung der Pfeile a. Ödem der ganzen Niere.

Dillinger Niere II. 14. I. 96. Objektiv aa; Homal I; Auszug 30 cm; 115fache Vergrößerung. Schnitt aus dem Markkegel.

Stelle zu finden, wo die scheinbar ganz unveränderte Epithelauskleidung ziemlich plötzlich verschwunden ist, und allein die Basalmembran — im Schnitt als feine Linie sich darstellend — den Innenraum des Kanälchens umschließt. Dieses bildlich oder photographisch darzustellen, ist mir wegen der technischen Schwierigkeiten nicht gelungen.

An diesen Stellen des Epithelverlustes dürfte sich die Zerstörung bald auch auf die Basalmembran und weiter auf die Kapillarwände ausdehnen und der Einbruch des Harnkanälcheninhalts in die Blutbahn erfolgen. Bekannt-

lich ist der Sekretionsdruck, unter dem der Harn abgesondert wird, größer als selbst der Blutdruck in der Aorta.

Das normale Nierensekret ist ziemlich isotonisch und verändert die Blutzellen kaum. Mit dem Sekretionsprodukt der Schwarzwasserniere könnte es anders sein. Hier bestehen nachgewiesenermaßen schwere funktionelle Störungen, z. B. die Unfähigkeit, Gallenbestandteile auszuscheiden, so daß diese sich im Serum anhäufen. Auch die Oligurie und Anurie möchte ich mit einer primären Insuffizienz für die Wasserabsonderung — nicht mit mechanischer Verstopfung der Kanälchen durch Pfröpfe — erklären. Diese tritt erst sekundär ein, wenn der Sekretstrom aufhört. Es wäre sehr wohl denkbar, daß in den durch Epithelverlust so schwer geschädigten Kanälchen die NaCl-Ausscheidung ebenfalls vermindert ist und so ein stark hypotonisches Sekret geliefert wird, das die roten Blutzellen auflöst, wenn es in die Blutgefäße übertritt. Dieses hypotonische Sekret brauchte nicht immer nach außen zu gelangen. Oft tut es das aber doch, und dann tritt das in dem niedrigen spezifischen Gewicht des Harns in die Erscheinung. Auch könnten andere hämolytische Stoffe im Schwarzwasserharn vorhanden sein, wie Matko sie gefunden zu haben glaubt.

Ich verkenne nicht, daß es sich um Hypothesen handelt, und ob die Zusammenhänge wirklich die angedeuteten sind, das müssen weitere Untersuchungen lehren. Aber zu der Überzeugung müssen Sie sich durchringen, m. H., daß die Erforschung der Schwarzwasserätiologie auf ganz neue Grundlagen gestellt werden muß. Auf den bisherigen stagniert sie seit 25 Jahren.

Diskussion.

Ziemann: Ich kann die Theorie von Herrn Plehn zu meinem Bedauern nicht im geringsten unterstützen. Ich will die Möglichkeit nicht bestreiten, daß ab und zu einmal eine direkte Kommunikation zwischen den Harnwegen und den Blutgefäßen bei Schwarzwasserfieber stattfindet. Ich selber habe in einigen Fällen neben deutlicher Hämoglobinurie auch Hämaturie beobachtet. Daß das irgendwie die Regel sein sollte, muß ich nach meinen und Salviolis Befunden aufs entschiedenste bestreiten. Wäre die Theorie von Herrn Plehn richtig, müßte man in jedem Falle von Schwarzwasserfieber, schon rein makroskopisch, bei Nierenschnitten hämorrhagische Herde sehen, was durchaus nicht der Fall ist. Die Hyperämie im Parenchym, die von allen Autoren berichtet wird, ist noch längst keine Hämorrhagie.

Da die Zeit schon außerordentlich vorgeschritten ist, muß ich bezüglich aller Einzelheiten auf den betreffenden Abschnitt in meiner Monographie über Malaria und Schwarzwasserfieber verweisen. Daß die Theorie von Herrn Plehn unrichtig sein muß, geht auch schon daraus hervor, daß sie nicht im geringsten eine Erklärung abgibt für das ungeheuer stürmische, plötzliche Auftreten der Erscheinungen beim Schwarzwasserfieberausbruch. Dieser kann nur durch Momente, die in Parallele zu stellen sind zu fermentativen bzw. anaphylaktischen Wirkungen, erklärt werden, nicht aber durch ein rein mechanisches Moment, wie es das doch immer nur sukzessiv erfolgende Auslaugen der roten Blutkörperchen durch den hypotonischen Urin im Sinne Plehns darstellt.

Plehn (Schlußwort): Herr Ziemann hat mich vollkommen mißverstanden. Auch wenn meine Hypothese richtig ist, so setzt sie doch keineswegs den Übertritt von Blut aus den Kapillaren in die Harnkanälchen oder gar ins Gewebe voraus, sondern umgekehrt den Übergang von Kanälchensekret in die Blutkapillaren. In den Blutkapillaren der Nieren soll also die Blutauflösung erfolgen, und das freigewordene Hämoglobin ebenso wie die anderen in die Blutbahn gelangenden Fremdstoffe durch das Exkretionssystem der Nieren ausgeschieden werden. Das kann man natürlich nicht sehen — weder makroskopisch noch mikroskopisch. Darauf, daß außer und neben hypotonischem Kanälchensekret noch andere hämolytische Substanzen wirksam sein mögen, habe ich selber hingewiesen.

Daß „Hämaturie die Regel sein sollte", habe ich selbstverständlich niemals behauptet und auch jetzt nicht gesagt. Ich habe im Gegenteil bereits in meiner ersten Mitteilung 1896 darauf hingewiesen, daß Blutkörperchen bei unkomplizierten Fällen von Schwarzwasserfieber im Harn fast immer vermißt werden.

Die Vermutung, daß anaphylaktische Vorgänge am Zustandekommen des Schwarzwasserfiebers in erster Linie beteiligt sind, habe ich bereits 1920 ausgesprochen[1]). Darin stimme ich also mit Herrn Ziemann überein. Leider wird dadurch der Vorgang der Blutauflösung, welcher, wie dargelegt, eigentlich nur in den Nieren stattfinden kann — nicht erklärt. Auch Herr Ziemann hat ihn nicht erklärt.

Über zwei in chemotherapeutischer Beziehung beachtenswerte Derivate des Chinins (Aminohydrochinin, Chiteninäthylester).

Von

Prof. Dr. **G. Giemsa**, Hamburg.

Mit 2 Abbildungen im Text.

Bei den Bestrebungen, neue Mittel aufzufinden, die bei Malaria Besseres leisten als Chinin, werden verschiedene Wege beschritten.

Die einen Forscher suchen durch Vornahme von Änderungen am Molekül des Chinins oder der in der Chinarinde vorkommenden Nebenalkaloide zum Ziele zu gelangen, andere durch Totalsynthese von chininähnlich aufgebauten Körpern, wiederum andere durch Darstellung gänzlich andersgearteter Verbindungen, von der Tatsache ausgehend, daß verschiedene, mit gewissen antimalarischen Eigenschaften ausgestattete Pro-

[1]) Neuere Untersuchungen über die Entstehungsweise des Schwarzwasserfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., 1920, Bd. 24.

dukte dieser Art bereits bekannt sind (z. B. Methylenblau, Arsenobenzole).

Welche dieser Methoden uns schließlich den erstrebten Erfolg bringen wird, läßt sich nicht voraussagen. Eine jede hat ihren besonderen Wert, und sollte dieser schließlich nur indirekter Natur sein, indem lediglich neues Tatsachenmaterial geliefert wird, welches in irgend einer Weise richtunggebend wirkt.

Bei eigenen Arbeiten dieser Art wurde zunächst der erste Weg beschritten, d. h. es wurde versucht, in das Molekül des Chinins bzw. Hydrochinins entweder neue Gruppen einzuführen oder vorhandene gegen neue einzutauschen, schließlich auch gewisse Gruppierungen ganz fortzunehmen und dann zu sehen, wie sich die antimalarische Wirkung des so veränderten Alkaloids gestaltet.

Daß solche Variationen am Chininmolekül zu antimalarisch sehr wertvollen Körpern führen können, wissen wir schon lange. Wir sehen dies am hydrierten Chinin, d. h. am Hydrochinin, und in noch ausgesprochenerer Weise an dem zuerst von Grimaux und Arnaud dargestellten höheren Homologen des Chinins, dem Chinäthylin und Chininpropylin, die einen weit günstigeren chemotherapeutischen Index aufweisen als Chinin, deren Einführung in der Therapie aber leider daran scheitert, daß die Pflanze, die das Cupreïn, das unersetzbare Ausgangsmaterial zur Bereitung dieser Verbindungen, liefert (Remijia pedunculata), nicht kultiviert wird.

Aus einer größeren Reihe von Derivaten, die in Gemeinschaft mit Dr. Halberkann hergestellt wurden, seien heute zwei herausgegriffen, weil sie in chemotherapeutischer Hinsicht besonderes Interesse beanspruchen, es ist das Aminohydrochinin und der Chiteninäthylester.

Das Aminohydrochinin, das von uns nach einem besonderen Verfahren in großer Reinheit erhalten werden konnte, enthält in der 5-Stellung des Chinolinkernes eine NH_2-Gruppe. Die Base stellt ein kanariengelbes kristallinisches Pulver vor, die meist gleichfalls gut kristallisierenden mineralsauren Salze sind entweder gelblich oder rot gefärbt.

Bei Versuchen, die von Dr. Menck in unserer Krankenabteilung vorgenommen wurden, stand das Aminohydrochinin in bezug auf antimalarische Wirkung dem Chinin in keiner Weise nach. Prof. Mollow, der es in einigen Fällen in Bulgarien erprobte,

fand, daß es dem Chinin sogar, und zwar nicht unwesentlich überlegen war.

Das Präparat ist nun aber durchaus nicht allein wegen dieser antimalarischen Fähigkeit bemerkenswert, sondern vor allem auch deshalb, weil die Verbindung infolge seiner am Kernkohlenstoff sitzenden Aminogruppe, ähnlich wie Atoxyl, ein sehr wichtiges Ausgangsmaterial zur Darstellung verschiedenster anderer Derivate vorstellt.

So gelang es uns, um nur einiges herauszugreifen, die Aminogruppe nach Diazotierung durch Chlor oder Brom zu ersetzen, wodurch wir zum 5-Chlor- bzw. 5-Bromhydrochinin gelangten. Ferner stellten wir fest, daß sich Diazohydrochinin mit heterogensten anderen Verbindungen von Amin- oder Phenolcharakter kuppeln läßt und umgekehrt verschiedene andere Diazoniumsalze mit Aminohydrochinin. Wählt man als eine Komponente dieser Kupplungsprodukte arsenhaltige Verbindungen, so gelangt man zu neuen interessanten Körpern, die zwei antimalarisch wirksame Komponenten, d. h. Chinin oder sein Derivat auf der einen, einen arsenhaltigen Komplex auf der anderen Seite, in sehr fester Bindung enthalten.

So gibt z. B. diazotierte Paraminophenylarsinsäure mit Aminohydrochinin, je nachdem in der Kälte oder Wärme operiert wird, eine Aminohydrochinin-azobenzolarsinsäure bzw. eine Oxyhydrochinin-azobenzolarsinsäure folgender Konstitution (Abb. 5):

I. Amino-5-hydrochinin-(azo-benzol-arsinsäure-4') 8
II. Oxy-5-hydrochinin-(azo-benzol-arsinsäure-4') 8

CH
$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH$ CH_2 CH_2 H
CH_2 CH_2 CH — C —
N OH
(5)
(OH) = Oxyverb.
NH_2 = Aminoverb.
$\cdot OCH_3$
(6)
N
N = N $\cdot$ $\cdot AsO_3H_2$
(8)

Abb. 5.

Über die antimalarischen Fähigkeiten dieser Präparatenserie wissen wir bisher allerdings noch nichts, entsprechende Versuche sollen vielmehr erst vorgenommen werden, sobald unsere Arbeiten einen gewissen Abschluß gefunden haben. Bemerkenswert aber ist,

daß einige dieser Verbindungen im Gegensatz zu allen anderen arsenfreien Chininderivaten bei unserem Naganastamm auch trypanozid wirken.

Während es sich nun beim Aminohydrochinin um ein Hydrochininmolekül handelt, dem eine neue Gruppe künstlich hinzugefügt ist, stellt das zweite Produkt, das ich heute erwähnen will, ein bis zu einem gewissen Grade abgebautes Chinin dar, es ist das Chitenin bzw. sein Äthylester.

Chitenin wird bekanntlich durch vorsichtige Oxydation des Chinins mittels Kaliumpermanganat in der Kälte erhalten. Bei diesem Prozeß wird die Seitenkette des Chinins unter Aufnahme von 4 Sauerstoffatomen weitgehend verändert, indem die Vinylgruppe ($.CH:CH_2$) durch die Carboxylgruppe ($.CO.OH$) ersetzt wird unter Abspaltung eines Kohlenstoffatoms in Form von Ameisensäure.

Dieses Chitenin hat nun, wie ich früher in gemeinsamen Versuchen mit Werner zeigte, in tägliche Dosen von 1 g nicht die geringste Wirkung auf Malariaparasiten. Verestert man jedoch das Karboxyl mit Äthyl, so gelangt man zum Chiteninäthylester, einem Körper, der, wie einige von Dr. Cordes in unserer Krankenabteilung vorgenommene Versuche lehrten, die antimalarische Wirkung des Chinins wieder in vollem Maße besitzt (Formeln s. Abb. 6), ohne irgend welche unangenehme Nebenerscheinungen zu zeigen.

— ($CO \cdot OC_2H_5$) = Chiteninäthylester
— ($CO \cdot OH$) = Chitenin
— $CH:CH_2$ = Chinin

Abb. 6.

Auch diese Befunde sind sehr beachtenswert, weil gerade der Aufbau der vinyl- bzw. äthylhaltigen Seitenkette, wie wir sie im Chinin bzw. Hydrochinin vorfinden, der Totalsynthese dieser Alkaloide bisher unüberwindliche Schwierigkeiten bereitet, und weil wir jetzt wissen, daß diese Seitenkette entbehrlich ist, und daß man,

um auf synthetischem Wege zu antimalarisch dem Chinin gleichwertigen Mitteln zu gelangen, nicht mehr darauf angewiesen ist, ein ganz so kompliziertes Molekül aufzubauen, wie es Chinin bzw. Hydrochinin aufweist.

Um derartige Synthesen unter Umständen noch weiter vereinfachen zu können, sind wir, durch die erwähnten Befunde ermutigt, dazu übergegangen, zu erforschen, ob sich durch noch weitergehende Amputationen am Chinin Verbindungen herstellen lassen, in denen der antimalarische Charakter noch erhalten ist. Über die Ergebnisse dieser Versuche gedenke ich später zu berichten.

Diskussion.

Werner: Ich halte die Mitteilung Giemsas, daß es gelungen ist, die beiden Spezifika, die wir bei Malaria kennen, nämlich Chinin und Arsen, in einem Molekül zu vereinigen, für bedeutsam und aussichtsreich. Ich darf dabei hinweisen auf die von mir seinerzeit inaugurierte Kombinationsbehandlung der Malaria. Ich habe dabei versucht, Salvarsan und Chinin zu mischen, ähnlich wie man es jetzt mit Salvarsan und Quecksilber macht. Es ergab sich dabei eine trübe Mischung, die intravenös anzuwenden gefährlich erscheinen mußte. Die Anwendung von Chinin und Salvarsan nebeneinander oder kurz nacheinander hatte beachtenswerte und über die Anwendung der beiden Spezifika allein hinausgehende Erfolge.

R. Schnitzer (a. G.): Schon vor langen Jahren hat Morgenroth mit seinen Mitarbeitern die Wirkung amidierter Chinaalkaloide auf die experimentelle Nagana der Maus untersucht. Auf den damals noch chininempfindlichen Stamm von Nagana Prowazek hatte ein Aminochinin keinen Einfluß, während Chinin wirksam war. Aminooptochin war wenig oder gar nicht trypanoid, während Aminohydrochinin dem Hydrochinin ungefähr gleichwertig, wenn auch dem Optochin wesentlich unterlegen war. Auch die trypanozide Wirkung des Chitenins und seiner Ester ist gering. Das Chitenin selbst entfaltete im Fütterungsversuche nach der Ehrlichschen Keksmethode gelegentlich bei optimaler Dosierung Heilwirkungen, Chiteninäthylester und ein neuerdings von mir untersuchter Chiteninamylester waren unwirksam. Das letztere besitzt, was wohl pharmakologisch interessant ist, starke anästhetische Eigenschaften.

Ziemann: Da leider der Vortrag von Mühlens ausgefallen ist, möchte ich dies als Anlaß nehmen, darauf hinzuweisen, daß neuerdings mit großer Reklame in den kolonialen Zeitungen ein Mittel „Elevosan“ von einer Kasseler Firma angepriesen wird, über dessen Herstellung nichts Näheres gesagt wird. Diese Reklame hat dazu geführt, daß in West-Afrika dieses Mittel vielfach auch von Europäern genommen wurde, mit dem Erfolge, daß eine erhebliche Anzahl schwerster Malariafälle bei Europäern entstanden, die zugunsten des Elevosans die altbewährte Chininprophylaxe verließen. Auch der deutsche Arzt Wehrle in Liberia spricht dem Mittel bei Neuerkrankungen die spezi-

fische Wirkung ab. Ich möchte daher vor diesem Mittel warnen und werde die betreffenden Zeitungen vor Annahme künftiger Anzeigen dieser Firma warnen.

Ich darf noch hinzufügen, daß ein kürzlich auch im „Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg." beschriebenes Mittel „Peracrina" mich in zwei chininresistenten Fällen ebenfalls im Stiche ließ.

Anmerkung: Herr Prof. Giemsa, der aus äußeren Gründen nicht in die Lage kam, das Schlußwort zu ergreifen, bittet um Aufnahme nachstehender Bemerkung, die er vorzutragen die Absicht hatte:

Wie ich in einer in dem soeben erschienenen Heft 10 unseres Archivs enthaltenen Arbeit ausführlich dargetan hatte, ist es mir im Gegensatz zu Morgenroth, Schnitzer und seinen Mitarbeitern niemals gelungen, Trypanosomen in vivo durch Chinin oder Chininderivate sinnfällig zu beeinflussen. Nur arsenhaltige Abkömmlinge bildeten eine Ausnahme.

Es wurde dort ferner unter Anführung von Beispielen darauf hingewiesen, daß selbst dann, wenn sich einmal infolge besonderer Chininempfindlichkeit eines Parasitenstammes eine gewisse trypanosomenfeindliche Wirkung zeigen sollte, Analogieschlüsse hinsichtlich der antimalarischen Fähigkeiten der benutzten Präparate nicht gezogen werden können.

Die Mitteilungen von Herrn Schnitzer, nach welchem Chitenin und sein Äthylester bei seinen Versuchen mit Nagana gerade umgekehrt wirkten wie in unseren mit Malaria, kann daher nur als ein weiterer Beweis für die Richtigkeit meiner Anschauungen angesehen werden.

Es ist nach unseren mit dem Äthylester gemachten Erfahrungen ohne weiteres zu erwarten, daß auch anderen Estern des Chitenins malarizide Fähigkeiten zukommen, denn der prinzipielle Grund, weshalb Chitenin im Gegensatz zu seinen Estern nicht wirkt, ist zweifellos darin zu erblicken, daß im ersteren Falle das Karboxyl frei, im letzteren durch ein Radikal geschützt ist. Ob anderer Ester des Chitenins hinsichtlich des malariziden Effektes gewisse Unterschiede erkennen lassen, ob also auch der Art des Radikales eine gewisse chemotherapeutische Bedeutung zukommt, müssen weitere Versuche lehren. Auf Grund mancher mit Verbindungen anderer Art gemachten Erfahrungen könnte dies sehr wohl möglich sein.

(Aus dem Laboratorium für Tropenhygiene des Instituts für Tropenmedizin in Leiden. Direktor: Prof. P. C. Flu.)

Maxillenzahnzahl und Flügellänge bei Anopheles maculipennis.

Von

Dr. P. H. van Thiel, Konservator, Leiden.

Mit 2 Kurven und 2 Tabellen im Text.

Eines der größten ungelösten Probleme der Malariaepidemiologie ist die Tatsache, daß Malaria in bestimmten Gegenden immer mehr oder weniger, verschieden im Lauf der Jahre, vorkommt, und daß

es andere gibt, wo diese Krankheit am heutigen Tage so gut wie fehlt, ungeachtet der Anwesenheit in genügendem Maße der beiden Hauptfaktoren, die für das Ausbrechen der Krankheit nötig sind, nämlich Anopheles und Parasitenträger. Die Erklärung, welche in der letzten Zeit viel von sich hat reden lassen, ist bekanntlich die, welche Roubaud gegeben hat. Das Verhältnis von Anopheles maculipennis zum Vieh würde, inwieweit es Europa betrifft, den Zustand der Malaria regulieren. Nach Roubaud hat sich eine zoophile, misanthrope Rasse von Malariamücken besonders nördlich der Alpen entwickelt, was seinen Stempel gedrückt hat auf die Morphologie dieser Rasse. Die harmlosen Anopheles sind im allgemeinen größer, ihre Maxillenzahnzahl liegt durchschnittlich zwischen 14 und 15 Zähnen. Die beiden Hauptgedanken der Roubaudschen Theorie sind: a) Tiere mit einer größeren Zahl Zähne können besser beim Vieh saugen als die mit einer kleineren; b) durch das viele Geschlechter hintereinander auf Vieh saugen würde sowohl die Anzahl Zähne auf den Maxillen, wie die Größe der Mücken zunehmen.

Es ist nicht meine Absicht, eine Übersicht zu geben über die Kritik, welche auf die genannte Theorie ausgeübt ist. Hierzu verweise ich auf die betreffenden Arbeiten von Swellengrebel, Martini und Langeron. Die Arbeiten von Martini interessieren uns heute am meisten, weil er zu gleicher Zeit Untersuchungen über die Zahnzahl von Anopheles maculipennis publiziert hat. Nach Martini ist die Zahnzahl kein Rassenmerkmal, sondern eine vom Klima abhängige Modifikation. Weil Mücken, aus bei höherer Temperatur aufgewachsenen Larven herrührend, im allgemeinen kleiner sind als welche in kaltem Wasser erwachsen geworden sind, würde es wahrscheinlich sein, daß die geringe Zahnzahl nur eine Folge der geringeren Größe ist. Weil diese Folgerung sehr logisch ist, ist sie meines Erachtens a priori ganz gut anzunehmen.

Wenn es richtig ist, daß in verschiedenen Gegenden eine andere Maxillenzahnzahl im allgemeinen zusammenhängt mit der Größe der Mücke, dann darf man glauben, daß örtlich bei größeren Mücken die Zahnzahl im allgemeinen größer ist als bei kleinen Mücken. Dies zu prüfen habe ich als ersten Zweck meiner Untersuchung gewählt.

Weiter habe ich es wichtig geachtet experimentell zu untersuchen, ob Mücken mit kleiner Zahnzahl, was man nach Martini kann erwarten bei kleinen Mücken, gut die Tierhaut perforieren

können. Das Wünschenswerte dieser Untersuchung lag desto mehr auf der Hand, weil Anophelen nach van der Hoeven kleiner sind, wenn sie in mehr oder weniger starkem Brackwasser (30—40% Meereswasser) aufgewachsen sind. Weil es gute Gründe gibt zu vermuten, daß lokal ein Zusammenhang kann bestehen zwischen dem Versalzen des Wassers der Anophelesbrutplätze und Malaria — ich komme sofort darauf zurück —, ist es also durchaus nicht ausgeschlossen, daß die Malariamücke, was Größe und möglich auch was Maxillenzahnzahl betrifft, anders ist in einem Malariagebiet als in Gegenden, wo keine endemische Malaria vorkommt. Bevor ich meine eigenen Untersuchungen bespreche, will ich erst ganz kurz die von van der Hoeven aufgestellte Theorie erwähnen.

Nach van der Hoeven treffen die Malariagegenden in Nord-Holland zusammen mit Brackwassergegenden (Mengung beim Wasser von 30—40% Meereswasser); die Mücke wird dermaßen abgeschwächt durch das Salzwasser, daß sie nicht mehr die Tierhaut perforieren kann und dadurch gezwungen ist auf den Menschen zu gehen; mit anderen Worten in der Terminologie der Roubaudschen Theorie, die van der Hoeven mit Unrecht als bewiesen annimmt, wenn aus der zoophilen Rasse eine anthrophile heranwächst. In ganz starkem Brackwasser, mit mehr als 40% Meereswasser, stirbt die Larve, und die Malaria verschwindet. Endlich würden abgeschwächte Mücken mehr empfindlich sein für die Malariainfektion. Bis hierher die Theorie von van der Hoeven.

Der vermeintliche Zusammenhang zwischen Brackwasser und Malaria ist, inwieweit es Europa anbelangt, kein neuer Gedanke. Schoo hat ja doch 1905 darauf hingewiesen, wie es von jeher beobachtet war, daß in Nord-Holland eben da, wo das Polderwasser brack war, die Malaria tüchtig zu herrschen pflegte. Weil Schoo aber wenige Angaben über den Salzgehalt der Brutplätze sammeln konnte, ist dieser Punkt unausgearbeitet geblieben. Es ist Grassi gewesen, der 1922 eine vermutliche Beziehung zwischen Brackwasser und Malaria präzisiert hat. Nach Grassi könnte das Salzwasser das Malariavirus verstärken und weiter die Anophelesmücke derart beeinflussen, daß sie das Menschenblut wählen würde. Die Theorie von van der Hoeven ist also eine nähere Ausarbeitung des Grassischen Gedanken, passend in die Theorie von Roubaud.

Obgleich ich vollkommen überzeugt bin, daß es Tatsachen gibt, die gegen den vermuteten Zusammenhang von Brackwasser und Malaria angeführt werden können; Tatsachen, die hauptsächlich das Vorkommen von starker Malaria betreffen in weit vom Meere entfernten Gegenden, so achte ich die Möglichkeit für einen Zusammenhang, in bestimmten Fällen wenigstens, so groß, daß alle Aufmerksamkeit darauf konzentriert bleiben muß. Erstens fällt es ja auf, daß in Holland die Malaria beschränkt geblieben ist auf die am Meere gelegenen Provinzen (Swellengrebel). Zweitens ist die Malaria von Nord- nach Süd-Holland so weit fortgeschritten als die Versalzung des Wassers der Malariamückenbrutplätze (van der Hoeven, 1921).

Tabelle 1.

	Anzahl	Flügellänge (× 44,5 μ)	Differenz der Flügellängen	Zahnzahl	Differenz der Zahnzahlen
An. mac. Leiden 20. IX. 25	100	119,48		16,44	
			6,5 m		2,2 m·
An. mac. Amsterdam 7. u. 25. IX. 25	100	112,40		16.83	4,4 m····
			3,4 m′ — 11,6 m‴		1,9 m··
An. mac. Stallmücken 22. IX. 25	100	108,44		17,22	
			0,9 m″		1,4 m···
An. mac. Hausmücken 26. u. 31. VIII. 25	100	107,44		16,95	

Anzahl Mücken: 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5

85–90, 91–96, 97–102, 103–108, 109–114, 115–120, 121–126, 127–132, 133–138, 139–144

Flügellängen (× 44,5 μ)

——— Stallmücken Leiden
— — — Stallmücken Umgeb. Amsterdam
······ Stallmücken Bolsward
—·—·— Hausmücken Bolsward

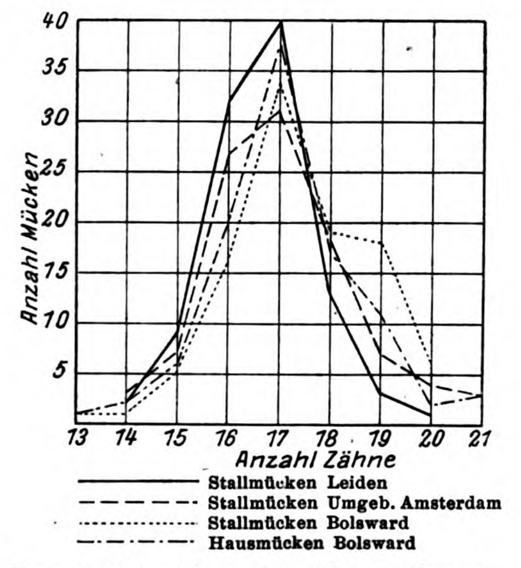
Kurve 1. Flügellänge von Anopheles maculipennis.

Nach dieser Einleitung beschreibe ich jetzt meine eigenen Untersuchungen. Mein Material bestand aus:

1. 100 Anophelesweibchen aus einem Stall (gefangen 20. 9. 1925) bei Leiden. Leiden befindet sich eben südlich vom soeben genannten nordholländischen Brackwassergebiet. In Leiden kommt, wie meine Inauguraldissertationsarbeit gezeigt hat, Malaria nicht endemisch vor, und auch heute ist ein autochthoner Fall eine große Ausnahme.

Tabelle 2.

	Zahnzahlen									
	12½ u. 13	13½ u. 14	14½ u. 15	15½ u. 16	16½ u. 17	17½ u. 18	18½ u. 19	19½ u. 20	20½ u. 21	
Flügellängen × 44,5 μ 85— 90	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
91— 96	1	1	5	5	8	3	1	—	—	24
97—102	—	1	5	12	8	4	—	2	1	33
103—108	—	2	6	15	28	12	7	2	1	73
109—114	—	—	4	23	37	15	11	1	2	93
115—120	—	3	7	25	31	23	13	5	1	108
121—126	—	1	—	13	16	5	4	1	—	40
127—132	—	—	—	—	11	4	1	—	—	16
133—138	—	—	—	1	1	—	—	—	—	2
139—144	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
	1	8	27	94	141	66	37	12	5	391



Kurve 2. Zahnzahl von Anopheles maculipennis.

2a. 89 Anophelesweibchen (gefangen 7. 9. 1925) aus einem Stall in Nieuwendam bei Amsterdam (Nord-Holland), wo nach den ausführlichen Forschungen von Honig in den Jahren 1920—1925 nacheinander 16%, 8%, 6,4%, 0,3% und 0,4% der Einwohner an Malaria litt, also aus einer Gegend mit stark abnehmender Malariafrequenz.

2b. 11 Weibchen aus einem Pferdestall in Purmerend, gefangen 25. 9. 1925. Diese beiden nordholländischen Sendungen danke ich der Freundlichkeit von Dr. P. C. Korteweg in Amsterdam.

3. 100 Stall- (gefangen 22. 9. 1925) und 100 Haus-Anophelesweibchen

(gefangen 26. und 31. 8. 1925) aus Bolsward. Diese Sendungen danke ich Herrn Apotheker W. Ph. Hendriks in Bolsward. In Bolsward, gelegen in Friesland, ganz nahe dem Südersee, würde in den letzten Jahren eine ziemlich starke Malaria herrschen.

An diesem Material von 400 Mücken habe ich untersucht:

a) ob eine Differenz in Größe besteht zwischen jeder der oben genannten, zu gleicher Zeit gefangenen, Mückengruppen (Kurve 1 und Tabelle 1);

b) wie groß die Zahnzahl in jeder dieser Gruppen ist (Kurve 2 und Tabelle 1);

c) ob ein direkter Zusammenhang besteht zwischen Zahnzahl und Mückengröße (Tabelle 2);

d) welcher Schluß hieraus gezogen werden kann.

Wie man schon aus den Kurven (Kurve 1) sehen kann, besteht ein bedeutender Unterschied zwischen den Größen der Mücken aus Leiden und denen aus Bolsward. In Zahlen ausgedrückt (Tabelle 1) beträgt diese Differenz 11,6 m''', wenn m der mittlere Fehler der Differenz ist. Obgleich theoretisch eine Differenz größer als den mittleren Fehlern genügend ist, um zu vermuten, daß man mit lokalen Unterschieden zu schaffen hat, glaube ich besser zu tun, wenn man erst von einem Unterschied spricht, wenn, wie bei den Mücken aus Leiden und Umgebung von Amsterdam, die Differenz 6,5 m beträgt. Dann gibt es gewiß einen Unterschied bei 11,6 m'''.

Weil ich nicht alle Mücken lebend untersuchen konnte und überdies das Messen der ganzen Länge der Mücke, auch wenn sie kurz vorher getötet ist, ziemlich ungenau ist, habe ich mich auf das Messen der Flügellänge beschränkt, weil der Flügel nach dem Tode der Mücke eine nicht nennenswerte Einschrumpfung untergeht und überdies die Länge gut mit dem Okular-Mikromesser gemessen werden kann[1]). Die Länge des Flügels wurde gemessen von der äußersten Flügelspitze, die Franse nicht mitgerechnet, bis zur Berührungslinie an der Flügelbasis, auf der Grenze der Alula und des eigentlichen Flügels. Weil es sich gezeigt hat, daß das Messen der Proboszislänge mit dem Okular-Mikromesser zu schwierig und ungenau ist, habe ich die auf diese Weise erhaltenen Zahlen nicht näher ausgearbeitet.

Die Unterschiede zwischen den Zahnzahlen der vier Mückengruppen sind viel weniger deutlich als zwischen den Flügellängen, was man sowohl auf der Kurve 2 wie auf Tabelle 1 sehen kann. Hier beträgt die größte Differenz der Zahnzahlen zwischen den Stallmücken aus Bolsward und denen aus Leiden 4,4 m····. Es ist möglich, daß wir es hier mit einem lokalen Unterschied zu tun haben, nicht bei den anderen Zahlen.

---

[1]) Weil die Stallmücken aus Bolsward nicht lebendig untersucht werden konnten, hat Apotheker Hendriks mir am 13. 10. noch 46 lebende Anophelesweibchen zugesandt. Die Kleinheit der Mücken zeigte sich wieder beim ersten Anblick. Die Flügellänge betrug 109,61 × 44,5 μ, also ungefähr die Länge der früher gemessenen Mücken aus Bolsward.

Namentlich will ich aber die Aufmerksamkeit auf die Tatsache lenken, daß die Leidenschen Mücken soviel größer sind als die aus Bolsward, während die Zahnzahl in Bolsward eben höher ist, so daß sich die Frage stellt, ob die Theorie von Martini wohl richtig ist, infolge welcher die Zahnzahl der Mücke abhängig sein würde von der Größe der Mücke. Meine soeben beschriebene Beobachtung spricht gegen die Martinische Theorie.

Um diese Theorie näher auf seine Richtigkeit zu untersuchen, habe ich von allen der von mir untersuchten Mücken die Flügellänge mit der zugehörenden Zahnzahl notiert (Tabelle 2) und die Korrelation zwischen beiden Zählungen berechnet. Es hat sich gezeigt, daß der Korrelationskoeffizient nur nahezu 0,15 beträgt, mit einem mittleren Fehler des Korrelationskoeffizienten von nahezu 0,05, d. h., daß die Korrelation zwischen Zahnzahl und Mückengröße sehr schwach positiv ist. Obgleich ich in meinem Vortrag in Hamburg gesagt habe, daß dies die Martinische Theorie nicht stützen würde, ist es doch besser, dies nicht so scharf zu sagen; denn eine Korrelation besteht tatsächlich, aber sie ist lange nicht so groß wie Martini sie sich gedacht hat. Ich will aber dieses Thema nicht verlassen, ohne darauf hingewiesen zu haben, daß meine während des Sommers in Brackwasser, in ungünstigen Verhältnissen kultivierten Mücken einen Mittelwert der Flügellänge von nur $94{,}5 \times 44{,}5$ μ hatten, also im Durchschnitt noch kleiner sind als die Mücken aus Bolsward, und einen Mittelwert der Zahnzahlen von nur 15,29 hatten, also viel kleiner als die in der freien Natur im September gefangenen Mücken. Weil ich nur 60 Weibchen unter verschiedenen Umständen kultivieren konnte, will ich nicht versuchen, eine Erklärung zu geben.

Der Schluß, den ich aus meiner Untersuchung ziehen will, ist weiter nur dieser, daß lokal zwischen den Anophelesmücken Unterschiede bestehen, namentlich stützend auf dem Unterschied zwischen den Mücken aus Bolsward und Leiden, erstens was Größe und weniger was Zahnzahl betrifft. Diesen Unterschied erkläre ich nicht nach der Theorie der Misanthropie und Zoophilie von Roubaud, welche ungenügend fundiert ist, sondern ich vermute, daß ein ungünstiger Faktor im Wasser der Anophelesbrutplätze die Ursache der geringeren Größe ist. Im Zusammenhang mit meiner Einleitung ist es ganz gut möglich, daß der Salzgehalt des Wassers eine Rolle spielt. Das Vorkommen von $5{,}3^0/_{00}$ Kochsalz ist in Bolsward an mehreren Zeiten in diesem Jahre von Apotheker Hendriks festgestellt worden. Wenn dieser Zusammenhang zwischen Mückengröße und Salzgehalt des Wassers wirklich bestehen würde, dann würden weitere Untersuchungen nötig sein, um festzustellen, ob das Malariavirus sich in den kleinen Mücken vielleicht besser entwickeln könnte als in den größeren. Auch Swellengrebel hat ausgesprochen, daß es wünschenswert ist, dies zu untersuchen.

Endlich habe ich in Brackwasser gezüchtete Anophelen auf einer Kuh saugen lassen. Dabei habe ich beobachtet, daß eine Mücke (gezüchtet in 6,2 ‰ Salz enthaltendem Wasser) mit 14 Zähnen sich direkt voll sog, während eine (im selben Brackwasser gezüchtete) mit 18 Zähnen auf der Kuh nicht die geringste Mühe zum Saugakt machte; dies aber auch nicht auf meinem Arm machen wollte. Ich glaube also nicht — es sind nur orientierende Untersuchungen gewesen —, daß die Zahnzahl bestimmt, ob eine Mücke die Tierhaut perforieren kann oder nicht, welche Meinung mir auch ganz unwahrscheinlich vorkommt. Es ist mir noch nicht gelungen, im Zusammenhang mit der Theorie von van der Hoeven eine Mücke zu züchten in Wasser mit 7,5—9,9 ‰ Salzgehalt (= 30—40% Meereswasser), die nicht bei einer Kuh, aber wohl beim Menschen stechen konnte.

Schließlich weise ich darauf hin, daß die Theorien von Roubaud und van der Hoeven durch Experimente untersucht werden müssen, was bis jetzt noch nicht geschehen war.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, den Herren Dr. Korteweg und Apotheker Hendriks herzlichst zu danken für ihre Mückensendungen. Ein Wort auch des herzlichen Dankes Herrn Dr. Goethart, Direktor des Herbariums der Universität Leiden, für seine Hilfe beim mathematischen Teil meiner Untersuchung.

Zusammenfassung.

Vergleichende Untersuchungen der Anopheles maculipennis-Weibchen aus Leiden, Bolsward und Amsterdam haben die Existenz gezeigt von lokalen Populationen, durch morphologische Unterschiede, namentlich betreffs Flügellänge, weniger betreffs Maxillarzahnzahl, voneinander verschieden.

Die größeren Mücken aus Leiden zeigten eine kleinere Zahnzahl als die viel kleineren Anophelinen aus Bolsward, also umgekehrt, wie die Martinische Theorie glaubt. Der Koeffizient der Korrelation zwischen Flügellänge und Zahnzahl beträgt 0,15 mit einem mittleren Fehler des Koeffizienten von 0,05. Die Korrelation ist also sehr schwach positiv.

Die morphologischen Unterschiede zwischen den genannten Mückengruppen ist vielleicht ein Gefolg des Salzgehaltes der Mückenbrutplätze. Nachdruck wird gelegt auf die Möglichkeit in Holland eines Zusammenhanges zwischen Malaria und Versalzung des Wassers (van der Hoeven). Ein Anfang ist gemacht worden mit einer experimentellen Untersuchung nach der Richtigkeit der Theorien von Roubaud und van der Hoeven.

Summary.

A comparative research of female Anopheles maculipennis of Leiden, Bolsward and Amsterdam has shown the existence of local populations, differing

by morphological caracters, especially as to length of wing, after that as to maxillary-teeth number. The bigger gnats of Leiden had a smaller teeth-number than the much smaller ones of Bolsward, so therefore just the reverse of the theory of Martini, according to which the smaller teeth-number would be only the consequence of the smaller length of the mosquito. The coefficient of the correlation between winglength and teethnumber is 0,15 with an average mistake of the coefficient of 0,05, so very feebly positive.

The morphological differences between the named mosquitoes is a possible consequence of the salinity of the water of the mosquito-breedingplaces. Stress is laid on the possibility in Holland of a connection between malaria and salinity of water (van der Hoeven). A begin has been made with an experimental research of the truth of the theories of Roubaud and van der Hoeven.

Literaturverzeichnis.

1. Grassi, B., Ancora sulle preferenze degli anofeli: consequence epidemiologiche. Atti della Reale Accad. Nazion. dei Lincei, 1922, 31, S. 535.
2. van der Hoeven, J., Uitbreken en verdwijnen van malaria. Nijgh en v. Ditmar, Rotterdam, 1924.
3. Honig, P. J. J., Studie over de malaria te Nieuwendam en omgeving. Inaug.-Diss. Amsterdam, 1922.
4. Langeron, M., Sur l'anophélisme et le paludisme en France. Bull. de la Soc. de Pathol. exotique, 1922, 15, S. 30.
5. Martini, E., Kritische Bemerkungen zur Theorie der „misanthropen" oder „zoophilen" Anophelen. Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1922, 26, S. 257.
6. Martini, E., Über jugoslavische Anophelen mit besonderer Berücksichtigung der Frage der misanthropen Rassen. Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1924, 28, S. 254.
7. Roubaud, E., La différenciation des races zootropiques d'Anophèles et la régression spontanée du paludisme. Bull. de la Soc. de Pathol. exotique, 1921, 14, S. 577.
8. Roubaud, E., A propos des races zoophiles d'Anophèles. Bull. de la Soc. de Pathol. exotique, 1922, 15, S. 36.
9. Swellengrebel, N. H., De theorie van Roubaud in Holland. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde, 1922, S. 856.
10. Swellengrebel, N. H., A summary of the more important facts on adult anophelines and their larvae, observed by us or brought to our notice during our tour through eastern Europe and Italy (Mai—September 1924). Soc. des Nations, Genève, 1925.
11. van Thiel, P. H., Anopheles en Malaria in Leiden en naaste omgeving. Inaug.-Diss. Leiden, 1922.

Diskussion.

G. Sticker: Es gibt viele Meeresküstenplätze, deren Brackwasser von Malaria gänzlich, von Mücken ziemlich frei sind, wiewohl landeinwärts an den Süßwasserzuflüssen die Wechselfieberplage schwer lastet; das nächstliegende Beispiel ist die Freiheit Venedigs und seiner Lagunen von Malaria gegenüber

der Verseuchung der venetianischen und lombardischen Provinzen. Dahingegen gibt es Süßwasserplätze und Trockenland mit furchtbarer Malaria; so die römische Campagna, deren Fiebergefahr seit dem Mittelalter wetteifert mit der Febbre maremmara in den benachbarten Morästen der pontinischen Küste und in den Sümpfen der kampanischen Küste. So läßt sich ein Wechselverhältnis zwischen Malaria und Brackwasser nicht allgemein annehmen. In der Nähe von Venedig wie in Rom wurde im vorigen Jahrhundert wie zu Lancisis Zeit (De noxiis paludum effluviis 1717) die Verschmutzung von Süßwasserteichen durch die Hanfröste (stufa da seccar la canapa) als Ursache für die Vermehrung der Mückenbrut und Hilfsursache für die Entstehung von Fieberluft angeschuldigt.

van Thiel (Schlußwort): Prof. Sticker möchte ich antworten, daß ich meine Schlußfolgerungen betreffs der Möglichkeit eines Zusammenhanges von Malaria und Brackwasser nicht verallgemeinern will.

Die tropenhygienische Auswertung des Lettow-Zuges.

Von

Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. **Ernst Steudel**, Berlin.

Daß die deutsch-ostafrikanische Schutztruppe 4 Jahre lang ohne Ersatz unter ungeheuren Anstrengungen und Entbehrungen aushalten konnte, daß besonders die Europäer dem tropischen Klima und tropischen Krankheiten nicht erlegen sind, widerspricht den Erfahrungen aller früheren Kolonialkriege und hat in der Literatur schon mehrfach Erwähnung gefunden. Dr. Deppe sagt in seinem Buche „Mit Lettow-Vorbeck durch Afrika“: „In der Tat hat Lettows Zug manche der bisherigen Anschauungen vom Tropenleben umgestoßen und, fast kann man sagen, eine neue Tropenhygiene begründet.“ Als Beispiele führt Deppe an, daß Lettow auch während der heißesten Tageszeit marschierte, daß manche Europäer ständig nur leichtere Filzhüte trugen, daß wochenlang ohne Ruhetage 10 ja 12 Stunden lang marschiert wurde, daß der Europäer Jahr und Tag unter einem luftigen Zeltdach ohne Wände oder in einem noch luftigeren Grashause wohnte. Als Gründe für die erreichten Erfolge führt Deppe hauptsächlich das allmählich sich steigernde Lauftraining und die erzwungene Alkoholenthaltsamkeit an; auch die knappe und vorwiegend vegetarische Kost sieht Deppe als günstig an.

Auch Dr. Hauer äußert sich in seinem im August 1922 bei der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag in ähnlichem Sinne; er sagt: „Im allgemeinen haben die Erfahrungen des Feldzuges der

alten Ansicht, daß körperliche Anstrengungen in den Tropen unbedingt gefährlich seien, das Gesicht umgedreht. Sie war ebenso hinfällig und einseitig wie die alte Vorstellung von dem in den Tropen überaus leicht eintretenden Sonnenstich, der immer an die Wand gemalt wurde, aber niemals kam." Auch der Meteorologe Dr. Castens, der die sonnenscheuen Bureaubeamten von Daressalam mit den ständig in freier Luft tätigen Lettow-Mannen vergleicht, erklärt die Deppe-Hauerschen Schlüsse für richtig. Er sagt: „Der dauernde Aufenthalt der Truppeneuropäer im Freien, ihre Unterkunft in luftigen Grashäusern, später nur unter Grasdächern, und endlich die gewaltigen Märsche zur heißesten Tageszeit — alles führte ungewollt zum vollen Wirksamwerden der Sonnenstrahlung, der großen täglichen Freiluft-Temperaturschwankung und der Freiluftabkühlung auf den Körper, eine Folge, die wir jetzt als zum mindesten mit einer starken Gunstkomponente behaftet ansehen dürfen." Zum Schluß allerdings sagt Dr. Castens: „Ich möchte durch meine Ausführungen keinen Tropenkolonisten dazu veranlassen, nun hinsichtlich des Genusses der Sonnenstrahlung allzu unvorsichtig zu sein", und setzt hinzu, daß er selbst bei allen Versuchen, sich starker Sonnenstrahlung auszusetzen, leichte Kopfschmerzen bekommen habe, während eine Anzahl anderer Herren ohne wahrnehmbare Folgen mit unbedecktem, kahl geschorenem Kopf sich zur Mittagszeit in der stärksten Sonnenstrahlung aufhalten konnten.

Die genannten Autoren legen Wert auf das allmählich sich steigernde Training, das so große Kraftleistungen ermöglicht habe. Dem möchte ich zustimmen und noch bemerken, daß auch an die Sonnenstrahlung zum mindesten bis zu einem gewissen Grade eine Gewöhnung möglich ist. Man kann dies sogar in unserem Klima beobachten; im Sommer zu Beginn der Badezeit sieht man viele Hautverbrennungen, später, wenn die Haut gebräunt ist, treten auch bei intensiverer Sonnenbestrahlung solche Schädigungen nicht mehr auf. Auch dem tropischen Sonnenstich gegenüber ist der neu ankommende Europäer mehr gefährdet als der „alte Afrikaner". Daß aber der Sonnenstich in Deutsch-Ostafrika nicht vorkommt, wie Hauer sagt, dem möchte ich entgegentreten. Ich selbst habe in Bagamoyo 2 schwere Fälle behandelt, der eine ist am 2. Tage gestorben, der andere nach schwerer, mit Bewußtlosigkeit verbundener Krankheit mit einer zurückbleibenden Sprachstörung geheilt. Leichte Fälle, die ohne bleibende Störung rasch geheilt sind, habe ich eine ganze Anzahl gesehen, einzelne sogar bei Schwarzen. Bei weitem die meisten Sonnenstiche, die ich gesehen habe, sind auf dem Wasser zustande gekommen. Gleiche Beobachtungen sind in der Literatur mehrfach erwähnt und dadurch erklärt, daß die auf der Wasseroberfläche reflektierten Sonnenstrahlen die Wirkung so verstärken, daß die Gefahr des Sonnenstichs gesteigert wird. Ich halte es aber auch für möglich, daß bei wenig bewegter Luft

die über der Wasseroberfläche stehende, mit Wasserdampf gesättigte Luft die Verdunstung des Schweißes so erschwert, daß die Abwehrkräfte unseres Körpers versagen. Für die Lettow-Truppe fiel die Gefahr des Aufenthalts auf dem Wasser weg, und deshalb ist nicht zu verwundern, daß bei seinen tropengewohnten Leuten Sonnenstich nicht beobachtet wurde. In trockener Höhenluft, wie in Südwestafrika, scheint der Sonnenstich überhaupt nicht vorzukommen oder mindestens sehr selten zu sein.

Aber ein anderer Punkt, welcher mir für die Erklärung der allen bisherigen Erfahrungen widersprechenden Leistungen der Europäer bei der Lettow-Truppe von ausschlaggebender Bedeutung zu sein scheint, ist bisher noch nicht oder doch ganz ungenügend erörtert worden, ich meine die Auslese, die unter den Europäern stattgefunden hat. Anfangs waren bei der Schutztruppe 3000 Europäer. In den ersten Kriegsjahren konnten die an Tropenkrankheiten erkrankten Europäer in gut eingerichteten Lazaretten geheilt werden; als aber dann der Bewegungskrieg begann, konnten die Kranken nicht mehr alle mitgetragen werden, sie wurden vielmehr immer von Zeit zu Zeit zugleich mit den Schwerverwundeten dem nachfolgenden Feinde übergeben. Im November 1917, ehe die Schutztruppe Deutsch-Ostafrika verließ und in stark verkleinerter Zahl auf portugiesisches Gebiet übertrat, fand noch einmal eine sehr sorgfältige Auslese statt, und nur 291, die tropentüchtigsten von den ursprünglichen 3000, wurden auf den letzten, anstrengendsten Zug noch mitgenommen. Aber auch später ging die Auslese noch weiter, die folgenden Zahlen, welche dem Buche von Gouverneur Schnee: „Deutsch-Ostafrika im Weltkriege“ entnommen sind, mögen ein Bild davon geben: „Von den 291 Deutschen, welche den Rovuma überschritten hatten, befanden sich 10 Monate später noch 168 bei der Truppe. Im portugiesischen Gebiet waren 21 gefallen, 11 gestorben, 24 vermißt, 67 gefangen, das letztere zum überwiegenden Maße dadurch, daß sie krank oder verwundet zurückgelassen werden mußten. Beim Waffenstillstand waren noch 155 Europäer bei der Truppe. Von den ursprünglich vorhandenen 63 Ärzten waren beim Übertritt in portugiesisches Gebiet noch 13 und beim Waffenstillstand 6 übriggeblieben und von diesen 6 waren nach Tante 2 gesundheitlich wieder so heruntergekommen, daß sie über kurz oder lang hätten zurückgelassen werden müssen.“

Nach meiner Auffassung haben wir im Lettow-Zug außerordentliche Leistungen zu erblicken, man könnte sagen, es ist ein

Rekord, den eine Anzahl auserlesener, besonders tropentüchtiger Europäer aufgestellt hat. Man muß aber sehr vorsichtig sein, aus solchen außergewöhnlichen Verhältnissen verallgemeinernde Schlüsse zu ziehen. Es mag wohl richtig sein, daß viele Europäer in Deutsch-Ostafrika vor dem Kriege allzusehr die Sonne gescheut haben, es mag auch richtig sein, daß für viele Europäer mehr körperliche Betätigung und mehr Sport zuträglich gewesen wäre. Aber man darf nicht schließen, daß anstrengende Märsche in der heißesten Tageszeit für Europäer in den Tropen zuträglich sind, weil Lettow und seine Leute so gelebt haben; vielmehr muß man erklären, sie konnten dies aushalten, weil sie besonders tropentüchtige Männer waren.

Der Krieg hat also gezeigt, daß es Europäer gibt, die an das tropische Klima in sehr hohem Maße anpassungsfähig sind. Andererseits wissen wir aber auch, daß andere Europäer sich nur wenig oder gar nicht an das tropische Klima gewöhnen können. Ich erinnere mich an anscheinend gesund ausgereiste Männer, die schon nach wenigen Wochen in die Heimat zurückgeschickt werden mußten, weil sie die Hitze nicht ertragen konnten. Und es gibt andere, deren Organismus, solange sie in tropischen Küstenländern leben, einen beständigen Kampf der Regulierung ihrer Körperwärme zu führen hat. Wenn solche Männer von Tropenkrankheiten betroffen werden, erliegen sie leicht oder können sich schwer wieder erholen, während andere, die an das Klima anpassungsfähiger sind, auch leichter von den Tropenkrankheiten geheilt werden können. Man findet auch in der Heimat nicht selten Menschen, die im Hochsommer den Appetit und Schlaf verlieren, nervös und arbeitsunlustig werden.

Es bestehen somit in der Anpassungsfähigkeit an das tropische Niederungsklima zwischen den einzelnen Europäern sehr große Unterschiede. Diesem Umstande scheint mir bei den bisherigen Stoffwechsel- und Wärmebilanz-Untersuchungen zu wenig Rechnung getragen worden zu sein. Man hat gewöhnlich den Europäer als einheitliche Größe vorausgesetzt und ihm den Eingeborenen gegenübergestellt oder den nicht akklimatisierten Europäer dem akklimatisierten. Dabei hat man sich in der Regel auf eine kleine Anzahl von Versuchspersonen beschränkt. Vielleicht ist es zum Teil dieser Versuchsanordnung zuzuschreiben, daß alle bisherigen diesbezüglichen Untersuchungen ein so unbefriedigendes, manchmal widersprechendes Ergebnis gehabt haben.

Vielleicht kämen wir einen Schritt weiter, wenn wir zunächst einmal eine größere Anzahl Europäer allein darauf prüfen würden, wieweit sie fähig sind, in einem Raum von hoher Luftwärme und hoher Luftfeuchtigkeit ihre Körpertemperatur zu regulieren. Wenn, wie zu erwarten, dabei wesentliche Unterschiede gefunden werden, hat man für weitere wissenschaftliche Untersuchungen günstigere Grundlagen, indem man die beiden Extreme der Anpassungsfähigen und der Nichtanpassungsfähigen einander gegenüberstellen kann.

Außerdem darf man von solchen relativ einfachen Versuchen noch einen praktisch wichtigen Erfolg erwarten; denn durch die gleiche Prüfung in einer feuchtwarmen Kammer muß sich auch feststellen lassen, ob ein Mann sich als Heizer oder Maschinist auf einem in heiße Länder fahrenden Dampfer oder als Kolonist in den Tropen körperlich eignet oder ob er dazu unbrauchbar ist.

Diskussion.

Nocht: Wenn ich auch mit dem Vortragenden darin einer Meinung bin, daß die Europäer den klimatischen Einwirkungen in den Tropen gegenüber sich verschieden verhalten, so möchte ich doch Bedenken dagegen äußern, daß die Auslese, die bei der Heldenschar von Lettow-Vorbeck stattgefunden hat, den klimatischen Einwirkungen zur Last zu legen ist. Da haben, soweit ich unterrichtet bin, die tropischen Infektionskrankheiten die größte Rolle gespielt. Daß gesunde, kräftige, jugendliche Europäer im allgemeinen als tropendiensttauglich zu betrachten sind, geht unter anderem auch daraus hervor, daß unsere Feuerleute an Bord von Schiffen jetzt im allgemeinen nur außerordentlich selten an Hitzschlag erkranken, im Gegensatz zu früher, wo diese Unfälle viel häufiger waren. Diese günstige Änderung ist die Folge besserer Ventilation und günstigerer Verhältnisse vor den Feuern überhaupt. Zu der Bemerkung von Herrn Kestner über die Zweckmäßigkeit an Salzzufuhr möchte ich daran erinnern, daß die Feuerleute an Bord in der Regel kein reines Wasser trinken, sondern dünnes Reiswasser, wodurch ja geringe Salzmengen zugeführt werden.

Hauer: Auffallend ist, daß trotz weit ungünstigerer Verhältnisse während des Lettowschen Feldzuges kein einziger Fall von einwandfreiem Sonnenstich beobachtet wurde, wohingegen dies in der Vorkriegszeit wiederholt der Fall war. Die Erklärung hierfür sieht Hauer in dem körperlichen Training in der offenen Sonne bei gleichzeitigem Ausbleiben von Alkoholexzessen; früher ging man in den tropischen Kolonien der direkten Sonnenbestrahlung ganz aus dem Wege. In der Kriegstruppe zu Deutsch-Ostafrika war die körperliche Auswahl keineswegs so allgemein, wie meist angenommen wird. Man sah auch zwar organisch gesunde, körperlich dagegen schwächliche Europäer sich den allmählich gesteigerten Strapazen anpassen und dann den großen Anforderungen völlig gewachsen zeigen. Sehr dankbar hat sich die regelmäßige Lebensführung, die lange Nachtruhe (in den ruhigeren Zeiten), welche die äußeren Umstände erzwangen, das Fehlen des Alkohols usw., für die Stärkung des Ge-

sundheitsindex erwiesen. Äußerst wichtig war aber auch die seelische Einstellung. Hauer hält die Betonung des psychischen Faktors bei der Erklärung der Tropeneignung für besonders unerläßlich; unter dieser Voraussetzung ist auf Grund der ostafrikanischen Erfahrungen jeder kräftige Europäer dem Klima und auch körperlichen Anstrengungen ohne weiteres gewachsen.

Martini: Aus tropischen und auch aus subtropischen Gegenden mit starker Sonnenstrahlung ist mir von Ärzten und Laien gelegentlich die Meinung geäußert, daß blonde Menschen empfindlicher gegen die Bestrahlung seien als brünette, nicht nur was die Besonnungswirkung auf das Haut-, sondern auch was die auf das Nervensystem betrifft. Wenn nun auch sicher bei der Selektion der letzten 291 bzw. 167 neben dem Klima noch mehrere andere Einflüsse mitgewirkt haben, so haben diese Leute doch tatsächlich sich einer ungewöhnlich großen körperlichen Leistung unter dem Tropenklima fähig gezeigt. Ich möchte den Vortragenden fragen, ob es nicht lohnend und vielleicht heute noch möglich wäre, von diesen 167 Personen genaue Angaben über Haarfarbe usw. zusammenzubringen als Material für spätere ausgedehntere Untersuchungen zur Frage des Zusammenhanges von Konstitution und Leistungsfähigkeit in den Tropen. In einigen Jahren werden sich diese Daten wohl nicht mehr zuverlässig erhalten lassen.

Manteufel: Die größte Auswahl bei dem ostafrikanischen Feldzuge hat nach meiner Meinung nicht das Klima an sich getroffen, sondern es waren die Infektionskrankheiten, und zwar ist die Malaria (in ihrer chronischen Form) unser größter Feind gewesen.

Ein unfreiwilliges Tierexperiment in Daressalam gibt mir Veranlassung, an das Vorkommen von reinem Sonnenstich in den Tropen zu glauben. In einem Falle wurden 6 kleine Käfige mit heimischen Affen beim Reinigen des Stalles in der Mittagshitze stehen gelassen. Die Affen waren um 12 Uhr noch nicht sichtbar krank, um 2 Uhr waren dagegen fünf von ihnen bereits tot.

Daß man die Tropensonne in der Höhenlage besser verträgt als in der Ebene, habe ich an mir selbst erfahren, und mir so erklärt, daß beim Sonnenstich die unbewegte Luft disponierend wirkt; in den Höhenlagen lebt man in dieser Beziehung unter besseren Lüftungsbedingungen als im Tiefland.

Plehn: Man darf doch nicht vergessen, daß die strahlende Sonnenwärme am Aktinometer gemessen in Gegenden, wie Kamerun, einige 70° C beträgt. Das hält natürlich weder Mensch noch Tier aus. Körperliche Bewegung schützt in gewissem Grade; das ist, wie vieles andere auf diesem Gebiet, noch nicht ganz geklärt. In der ersten Zeit kriegerischer Unternehmungen in Kamerun, wo dann häufig Gefangene mitgeführt wurden, pflegte man diese während der Rast, auch in der heißen Jahreszeit, irgendwo festzubinden, und wunderte sich dann, wenn sie nach 2 Stunden tot waren.

Was die HCl-Ausscheidung betrifft, so darf doch der Harn nicht vergessen werden. Wenn er auch unter Verhältnissen, wie die in den Dampferheizräumen, sehr spärlich ist, so ist er dafür um so konzentrierter, d. h. auch HCl-reicher.

Nocht: Ich möchte nur daran erinnern, daß exakte Versuche über Sonnenstich bei Bewegung und ohne Bewegung existieren; es sind dies die Ver-

suche von Aronsohn in Java, der bei Affen regelmäßig beobachtete, daß angebundene Affen in wenigen Minuten der Sonnenstrahlung erliegen, während die nicht angebundenen Tiere keinen Sonnenstich bekommen.

Fülleborn: Zu meiner Überraschung konnte ich in Zentral-Amerika, gleich allen anderen Europäern, ohne Tropenhelm auskommen, wennschon mir ein Taschentuch, unter dem dünnen Strohhut auf den Kopf gelegt, angenehm war. In Ostafrika, Indien und der Südsee hatte ich geglaubt, ohne Tropenhelm überhaupt nicht existieren zu können.

Ziemann: Zu der Bemerkung Fülleborns, daß die Sonnenstrahlen der Tropen in ihrer Gefährlichkeit überschätzt würden, möchte ich doch Bedenken erheben. Ich konnte seinerzeit in Kamerun die Beobachtung machen, daß Kriegsschiffsmatrosen, die zur Mittagszeit mit Tropenhelm an Land waren, niemals Sonnenstich zeigten, während dies bei Matrosen der Handelsmarine, die leichte Leinenmützen trugen, mehrfach der Fall war. Ich bemerke dabei, daß es sich hierbei nicht um Kampfhandlungen, sondern um Spaziergänge handelte, wo also eine Anspannung aller seelischen Kräfte nicht in Frage kam: auch nicht um vorhergegangenen nennenswerten Alkoholgenuß. Es ist meines Erachtens doch wohl keine Frage, daß der Sonnenstich in den einzelnen Tropengegenden verschieden häufig auftritt, und da möchte ich die Frage aufwerfen, ob hierbei zum Zustandekommen dieses Symptomenkomplexes nicht außer den direkten Sonnenstrahlen eventuell auch die elektrischen Spannungsverhältnisse der Luft eine Rolle spielen. Mir sagten z. B. Ingenieure beim Bau der Funkenstation in Kamerun, daß dort die elektrische Luftspannung eine ganz ungeheure sei. Es handelt sich hier um ein Gebiet, wo noch viel experimentelle Arbeit zu leisten sein wird.

zur Verth: Dem Ost-Afrika-Feldzuge im großen Kriege ging ein Experiment im Libanon voraus, bei Gelegenheit des Maji-Maji-Aufstandes 1905/06. Auch damals wurden Märsche von 25—35 km ohne besondere Schwierigkeiten vertragen. Die kleine Truppe pflegte auf dem Erdboden zu schlafen, nur geschützt vom Schlafsack, der sie vom Erdboden trennte, und vom Moskitonetz, das über einige Zweige gehängt wurde. Sie kamen meist gesund von ihren Zügen wieder. Die schweren Erkrankungen ereigneten sich meist auf den Stationen, auf denen die Anophelen zu hochgradiger Infektion Gelegenheit hatten. Sonnenstiche sind mir nicht bekannt geworden, trotzdem oft bis in den Mittag hinein marschiert wurde. Der Schluß aus allen diesen Erfahrungen ist jedenfalls berechtigt, daß das Klima an sich dem gesunden Europäer nicht verderblich wird, daß vielmehr die Seuchen es sind, die der Leistungsfähigkeit des Europäers ein frühes Ziel setzt.

O. Kestner: Ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß vielen Europäern in den Tropen der Aufenthalt in der Sonne besser bekommt als der Aufenthalt im Schatten. Die unmittelbare Einwirkung der strahlenden Sonnenwärme (Sonnenstich) ist im allgemeinen doch nur selten gefährlich. Sobald dagegen die Lufttemperatur stark steigt, muß nach der allereinfachsten physikalischen Überlegung die relative Feuchtigkeit in demselben Luftraum stark fallen. Die Wärmeregulation wird dadurch erleichtert. Es ist ja durchaus bekannt, daß man in trockner Luft Temperaturen von 60° und mehr gut ertragen kann,

während eine Luft von 30°, die mit Wasserdampf gesättigt ist, ein peinigendes Gefühl der Schwüle und Temperatursteigerungen veranlaßt. Wenn sich also in den Tropen jemand im Schatten befindet, so kann er bei 30° unter Umständen eine schwere Wärmestauung bekommen, tritt er in die Sonne hinaus, so kann er physikalisch regulieren. Die Ausführungen und Messungen von Castens scheinen mir in dieser Hinsicht sehr bedeutungsvoll zu sein.

Weiterhin wird in den Tropen viel zu wenig Wert auf regelmäßige Salzzufuhr gelegt. Mit dem Schweiße aber geht Chlornatrium verloren, und trotz der recht erheblichen Salzvorräte des Menschen kann es bei fortdauerndem Schwitzen sehr leicht zu Chlornatriummangel im Körper kommen. Dadurch aber wird der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben, unter Umständen der Kapillarkreislauf, beeinträchtigt. Ferner wird die Abscheidung der Verdauungssäfte gestört, da die Salzsäure des Magens und das kohlensaure Natron des Pankreassaftes und Darmsaftes ja aus dem Chlornatrium des Blutes entstehen müssen. Ich habe seinerzeit mit Kreglinger, Tobler, Weber und Groß diese Verhältnisse an Mensch und Tier studiert. Wir konnten feststellen, daß ein selbst nur vorübergehender Salzmangel den Körper ungünstig beeinflußt. Da wir größere Mengen Chlornatrium in der Regel nur in Suppen zu uns nehmen, kalte Speisen aber meist weniger Salz enthalten, so kann es während des Tages leicht zu Salzmangel kommen, der bei der abendlichen Hauptmahlzeit ausgeglichen wird, inzwischen aber bereits gestört hat. Der Europäer sollte im Tropenklima auf regelmäßige Chlornatriumzufuhr Bedacht nehmen.

Paul Schmidt erklärt seine Verwunderung darüber, daß über die persönlichen Unterschiede im Verhalten gegen Hitze nichts beobachtet worden sei. Ich verweise auf meine diesbezügliche Arbeit über Hitzschlag an Bord usw. Das wesentliche dabei ist zweifellos das Nervensystem, was wir u. a. am Maß des Schwitzens erkennen. Die verschiedenen Nervensysteme sind natürlich auch verschieden erschöpfbar dem Alkohol, psychischen Erregungen usw. gegenüber. Insofern ist die Auslese daheim von größter Bedeutung. In dieser Hinsicht erscheint mir der Vorschlag des Herrn Steudel, eine Prüfung im Wärmezimmer vorzunehmen, sehr beherzigenswert.

Daß der Salzmangel, wie Herr Kestner meint, die eigentliche Ursache der Hitzschläge sei, ist doch wohl nicht für alle Fälle zutreffend. Der Salzmangel dürfte sich an Wichtigkeit der Bedeutung des Nervensystems unterordnen.

Natürlich kann man ein schwaches Nervensystem durch allmähliches Training an die Hitze gewöhnen. Steinhausen hat mit Recht den Satz geprägt: „Es gibt gegen kalorische Traumen eine absolute Immunität.“ Mit Recht wenigstens innerhalb natürlicher Verhältnisse.

Aus diesem Grunde muß man dem Sport daheim, in der heißen Zeit besonders, ohne Rücksicht auf die Hitze, das Wort reden, ganz besonders für alle, die in die Tropen gehen wollen.

Mense: Wir können noch keine Regel aufstellen, wie ein Europäer dem Tropenklima trotzen kann. Die persönliche Widerstandsfähigkeit ist unberechenbar verschieden. Ich selbst habe im amerikanischen und afrikanischen Tropenklima jederzeit gern auch in der Sonne mich bewegt und mich wohl

dabei befunden, wenn ich nur schwitzte. Auch das Lebensalter macht der persönlichen Veranlagung gegenüber wenig aus. Ich konnte mit 64 Jahren in der tropischen Mittagssonne ebensogut noch herumlaufen wie als 24jähriger, weil ich gut schwitzte.

Ruge teilt mit, daß während der ostafrikanischen Blockade die Mannschaften und zum Teil auch die Offiziere keine Tropenhelme, sondern Nackenschleier und Strohhüte trugen, und doch kein Fall von Sonnenstich zur Beobachtung kam.

Steudel (Schlußwort): Ich möchte mich darauf beschränken, auf den hauptsächlichsten Einwand, der mir von Herrn Nocht und anderen gemacht wurde, daß nicht das tropische Klima und klimatische Schädigungen, sondern daß die Tropenkrankheiten die Auslese bewirkt haben. Wenn man den Gründen nachgehen könnte, die zum Ausscheiden der einzelnen Europäer Veranlassung gegeben haben, so würde man sicherlich zu dem Resultat kommen, daß nur ganz wenige aus rein klimatischen Gründen, die meisten infolge tropischer Krankheiten ausgeschieden sind! Aber ich möchte Sie an die „alten Afrikaner“ erinnern, die nicht nur gegen klimatische Einflüsse, sondern auch gegen tropische Krankheiten, besonders Malaria, merkwürdig resistent sich erweisen. Ich glaube, daß ein Zusammenhang insofern besteht, als solche Europäer, deren Organismus sich dem tropischen Klima schwer anpassen kann und sich in einem beständigen Wärmeregulierungskampf erschöpft, tropischen Krankheiten leichter zugänglich sind und, wenn sie von solchen befallen werden, schwerer zu heilen sind und leichter erliegen als Europäer mit einer für die Tropen anpassungsfähigen Konstitution. Deshalb glaube ich, daß es praktisch von großer Wichtigkeit wäre, wenn man diese Anpassungsfähigen herausfinden könnte. Ich stimme ganz mit Herrn Schmidt überein, daß wahrscheinlich im Nervensystem die Ursache für die verschiedene Anpassungsfähigkeit zu suchen ist, möglicherweise spielt auch die Verschiedenheit der vasomotorischen Reaktionsfähigkeit, wie Herr Kestner sie beim kalten Bad von Kindern in der Diskussion erwähnt hat, eine Rolle. Wenn Herr Hauer erwähnt, daß er sich selbst für wenig geeignet für die Tropen eingeschätzt habe, weil er in der Hitze ein sehr großes Bedürfnis zur Wasseraufnahme habe, so ist dies eben auch eine konstitutionelle Veranlagung, die möglicherweise in einer Wärmekammer nachzuweisen wäre.

Über den Infektionsweg bei Askaris.

Von

Professor Dr. **F. Fülleborn,** Hamburg.

Der Vortragende gab eine kurze, durch Lichtbilder und Demonstration von lebendem Material erläuterte Übersicht über die Wanderungen der Askarislarven im Wirtskörper.

Wenn die im Magen-Darmkanal ihren Eiern entschlüpften Askarislarven mit dem Pfortaderblute zur Leber und von dort aus — ebenfalls auf dem Blut-

wege — durch das rechte Herz hindurch zur Lunge gelangt sind, so gerät ein Teil aus dem Gebiete der Lungenarterien in das der Lungenvenen und damit in den großen Kreislauf, und kann offenbar eine Zeitlang ähnlich den Mikrofilarien mit dem Blute zirkulieren. Denn die Kapillaren des großen Kreislaufes lassen nach Fülleborns Versuchen nicht nur lebende Askaris- und Strongyloideslarven, sondern auch lebloses Material bis zur Dicke von 20 μ passieren. Im kleinen Kreislauf mit seinen sehr engen Kapillaren findet für Strongyloides — und vielleicht auch für Askarislarven — der Übergang von dem Gebiete der Lungenarterien zu dem der Lungenvenen jedoch in der Weise statt, daß die in kleinsten Arterien oder in Kapillaren embolisch festgekeilten Larven in das Lumen der Lungenalveolen durchbrechen und sich dann zum Teil in die letztere umspinnenden Blutgefäße zurückbohren; daß Strongyloideslarven auf diesem Wege in Lungenvenen und damit in den großen Kreislauf geraten können, wurde dadurch erwiesen, daß sie sich nach Einbringen in die Luftwege des Kaninchens schon nach wenigen Minuten nicht weniger zahlreich in dessen Nieren nachweisen ließen wie nach Einspritzung in die Arterienbahn der Lunge.

Geraten die Strongyloides- oder Askarislarven aus den Alveolen aber in den Bereich des Flimmerepithels der Bronchiolen, so werden sie in wenigen Minuten rein mechanisch aus der Trachea herausbefördert und gelangen mit dem Speichel verschluckt zum Magen-Darmkanal, wo sie geschlechtsreif werden. Die Voraussetzung zu letzterem ist allerdings, daß die Larven, bevor sie verschluckt werden, schon bis zu einem gewissen Stadium herangereift waren, und die von Ascaris lumbricoides müssen dazu anscheinend von etwa 260 μ bis auf etwa 1—2 mm herangewachsen sein, d. h. sich im Stadium der zweiten Häutung — die erste Häutung findet unmittelbar nach dem Ausschlüpfen statt — befinden. Ein erhebliches Größerwerden der Askarislarven kann in den verschiedensten Wirtsorganen (selbst bei dauerndem Aufenthalt im Unterhautbindegewebe) stattfinden, die Entwicklung bis zur zweiten Häutung tritt aber etwa in 10 Tagen nach der Infektion besonders innerhalb der kleinen Bronchien ein; der Aufenthalt in letzteren wird den Larven — trotz des Flimmerepithels! — offenbar dadurch ermöglicht, daß die Luftwege infolge der durch das Larvenausbohren verursachten bronchopneumonischen Prozesse zum Teil mit Sekretmassen vollgestopft sind, die sich erst allmählich lösen.

Ein quantitativ schwer abschätzbarer Teil der Larven durchbricht aber auch im großen Kreislauf die Wandungen der Kapillaren und kann dadurch Gewebsblutungen verursachen. In welcher Anzahl solche Gefäßdurchbohrungen in den verschiedenen Organen auftreten, hängt natürlich von der Menge der ihnen mit dem Arterienblute zuströmenden Larven ab; jedoch kann das Blut der einzelnen Arterienzweige eines und desselben Organs, nach dem Verhalten der Niere zu schließen, pro Kubikzentimeter recht verschiedene Larvenmengen enthalten, was damit zusammenhängt, daß eine 0,2—0,3 mm breite Randzone im strömenden Blute der Gefäße von Larven freibleibt, und es von dem mehr spitzwinkligen oder mehr rechtwinkligen Abzweige der einzelnen Arterienzweige abhängt, ob mehr oder weniger Blut des larvenhaltigen Achsenstromes in sie eindringt.

Ob es nach stattgehabter Gefäßdurchbohrung zu größeren oder geringeren

Gewebsblutungen kommt, oder letztere eventuell überhaupt ausbleiben, hängt andererseits von der mehr festen oder mehr lockeren Beschaffenheit des Gewebes ab, in die das angebohrte Gefäßrohr eingebettet ist. Speziell in der Gehirnsubstanz kommt es bei dem Ausbohren der Larven aus der Zirkulation in auffallend geringem Grade zu Blutungen, was das Fehlen klinischer Gehirnsymptome selbst bei massenhaftem Vorhandensein von Askarislarven im Gehirn verständlich macht.

Wegen der Einzelheiten verweist der Vortragende auf seine ausführliche Veröffentlichung im Beiheft 3 (1925) dieses Archivs und die Arbeit von Yamaguchi in Heft 10 (1925), S. 589ff.

Demonstration über Kutanreaktion bei Helminthenaffektionen.

Von

Professor Dr. **F. Fülleborn,** Hamburg.

Dringen Strongyloideslarven in die Haut ein, so spürt man gewöhnlich nur ein mäßiges, höchstens ein paar Minuten anhaltendes Jucken. Wenn es sich aber um durch lange Darminfektionen gegen die Stoffwechselprodukte von Strongyloides „überempfindlich" gewordene Personen handelt, wie es der Vortragende ist, so tritt unter heftigstem Juckreiz überall dort, wo eine Larve unter der Haut wandert, ein Quaddelgang auf. Die Symptome halten etwa 1 Woche an und stören sehr empfindlich die Nachtruhe. Bei einer absichtlichen Selbstinfektion des Vortragenden schwoll der ganze infizierte Unterarm erheblich an, und die Larven wanderten von dort bis auf Hals und Rumpf.

Bei 3 von den 7 unter Beobachtung des Vortragenden stehenden Strongyloidesfällen — von denen der eine mit einer 23 Jahre lang ununterbrochen andauernder Infektion wohl den „Weltrekord" hält — traten solche Quaddeln aber auch häufig spontan in der Aftergegend auf; offenbar werden sie durch Larven verursacht, die sich aus am After bei der Defäkation verbliebenen Kotspuren bis zum infektionsfähigem Stadium entwickelt haben, was nachweislich in weniger als 24 Stunden stattfinden kann. Auf diese Weise müssen dauernd Neuinfektionen entstehen, denen nur durch allerpeinlichste Sauberkeit vorgebeugt werden könnte. Eine andere Möglichkeit für Selbstinfektion mit Strongyloideslarven ist aber vielleicht auch dadurch gegeben, daß außer im Dünndarm sich Strongyloideslarven bekanntlich auch in der Trachea festsetzen

und dort auch Larven produzieren; es scheint übrigens nicht ausgeschlossen, daß ein ähnlicher Infektionsmodus von der Trachea oder der Nasenhöhle aus auch für manche Fälle von Oxyureninfektion in Betracht kommen könnte.

Reibt man pulverisierte Strongyloidesfilariforme in Impfschnitte, so bilden sich um diese (und zwar bei den sämtlichen 7 Strongyloidesfällen des Vortragenden) in wenigen Minuten große Urtikariaquaddeln, was der Versammlung an einem Strongyloidesträger demonstriert wird. Die Kutanreaktion erwies sich bei einem chronischen, spärlich infizierten Falle diagnostisch sogar als noch zuverlässiger als die Kultivierung der Strongyloideslarven auf Agar (s. Fülleborn, dieses Archiv, 1921, S. 121 ff.), obschon es mit dieser Methode gelingt, eine einzige zur Reife gekommene Larve aufzufinden.

Die Kutanreaktion scheint spezifisch zu sein, da sie nur bei mit Strongyloides Infizierten auftrat und nicht bei den „Kontrollen". Andererseits verursacht aber bei Strongyloidesträgern auch ein entsprechend bereitetes Askarisantigen eine Quaddel, wennschon diese weit kleiner blieb.

In der Casonireaktion ist dasselbe Prinzip ja bereits zur Echinokokkendiagnose verwertet, doch dürfte das „Vollantigen" aus pulverisierter Wurmsubstanz sich vielleicht zweckmäßig als Extrakte erweisen. Der Vortragende prüft z. Z. zusammen mit Herrn Kudicke die Methode auf ihre Brauchbarkeit bei anderen Helmintheninfektionen; speziell von „tropischen" Wurmkrankheiten könnte die einfache Methode vielleicht für die Bilharziadiagnose neben der Komplementbindung nach Fairley von praktischem Nutzen werden.

(Ausführlichere Mitteilungen über das Thema werden demnächst in dieser Zeitschrift erscheinen.)

Diskussion.

G. Sticker erinnert an die Lehre der Kliniker vor 40 Jahren, daß es zwar Wurmträger, aber keine Wurmkrankheiten gebe. Dem widersprechen die nunmehr festgestellten Wurmschäden. Diese werfen dazu ein Licht auf die Pathologie und Ätiologie der früheren sogenannten Wurmepidemien, die zum großen Teil unter dem Bilde des Typhus abdominalis verliefen und wohl auch Typhusepidemien bei einer wurmtragenden Bevölkerung waren, aber durch eine Reihe besonderer Symptome an Lungen, Nieren usw. sich unterscheiden von dem klinischen Bilde des Bauchtyphus bei einer Bevölkerung ohne starke Verseuchung mit Ascaris lumbricoides, wie wir es meistens heute sehen.

V. Schilling meint dazu, daß in einer gemeinsamen Mitteilung von Fülleborn und ihm selbst auf dem Umwege über die Eosinophilie schon etwa 1912 die Erklärung der Calabarschwellung bei Loainfektion als anaphylaktischer oder urtikarieller Vorgang publiziert wurde; dies erinnert sehr an die vom Vortragenden beschriebenen Quaddelbildungen durch Anaphylaxie. Vielleicht gelingt es, die sehr häufige Loainfektion ebenso durch die anaphylaktische Reaktion zu diagnostizieren.

Frage an Prof. Fülleborn von v. Thiel: Ist auch eine ähnliche Quaddelbildung bekannt, verursacht durch Ankylostomenlarven, weil unser Institut in Leiden ein Photo besitzt mit etwas Ähnlichem, vermutlich verursacht durch Ankylostomenlarven?

Fülleborn (Schlußwort zu beiden Vorträgen): Ich bin Herrn Sticker für seine Anregungen dankbar; freilich wird es schwierig sein, die in der alten Literatur berichteten Fälle ätiologisch zu klären.

Herr Victor Schilling hat ganz recht, daß es uns beiden schon vor dem Kriege, als er noch bei uns in Hamburg arbeitete, wahrscheinlich war. daß die „Calabarschwellungen" mit ihrer so auffälligen Eosinophilie eine Hautreaktion auf Loa-Toxine seien, und ich habe das auch in meiner Zusammenfassung über „Die Filarien des Menschen" in der 2. Auflage des „Kolle-Wassermann" (Bd. 8, S. 292—293) zum Ausdruck gebracht. Soweit mir bekannt, hat bisher niemand mit Loa-Antigen Versuche angestellt, um die immer wieder angeschnittene Frage über das Zustandekommen der Loa-Schwellungen auf diese Weise zu klären, und ich selbst hatte leider kein geeignetes Material dazu. Ich werde übrigens in meiner ausführlichen Publikation über das heutige Thema auch auf die „Calabarschwellungen" eingehen.

Herr van Thiel fragt an, ob auch Ankylostomenlarven beim Eindringen in die Haut „Quaddelgänge" verursachen können. Ich habe darüber keine persönlichen Erfahrungen, möchte es aber nicht für wahrscheinlich halten, da wir sonst aus Hakenwurmländern mehr davon hören würden. Mit „Ground-itch" haben diese Quaddelgänge ja keine Ähnlichkeit, ganz abgesehen davon, daß dessen Zusammenhang mit Hakenwurminfektion noch recht diskutabel ist. Vielleicht hat es sich bei dem von Herrn van Thiel erwähnten Fall, dessen Abbildung mir bekannt ist, um Doppelinfektion mit Ankylostomen- und Strongyloideslarven gehandelt, die ja so überaus häufig ist. Dasselbe möchte ich übrigens für die „Schweriner-Krätze" unserer, früher mit Ankylostomen infizierten Kohlengruben und die entsprechenden, in England in solchen Gruben beobachteten juckenden Quaddeln annehmen.

Neuere Erfahrungen mit Antimonpräparaten bei Tropenkrankheiten.

Von

Prof. Dr. **Philalethes Kuhn**, Dresden und
Prof. Dr. **Hans Schmidt**, Dresden.

Das Antimon hat seinen Einzug in die Tropenmedizin zunächst fast ausschließlich in Form des Tartarus stibiatus gehalten. Die meisten Entdeckungen der letzten 15—20 Jahre über die Heilwirkung des Antimons sind mit dem Tartarus stibiatus (Brechweinstein) gemacht worden, und er wird in sehr großem Maße in allen Erdteilen bei tropischen Infektionskrankheiten angewendet.

Sehr bald aber ist der Ruf nach einem besseren Antimonmittel laut geworden. Er geht besonders von den Ärzten aus, die in den großen Endemiebezirken in Indien, Ägypten usw. den Tartarus stibiatus anwenden. Man kann etwa folgende Mißstände aufführen, die sich bei der Verwendung des Brechweinsteins im Laufe der Zeit herausgestellt haben:

1. Man ist lediglich auf die intravenöse Applikation angewiesen, da jede andere Einverleibungsart zu starke örtliche Beschwerden macht. Die intravenöse Anwendung in Reiheninjektionen ist eine außerordentliche Erschwerung in der Tropenpraxis. Man denke nur an den Kala-azar, zu dessen Behandlung etwa 30—50 intravenöse Injektionen mit Tartarus stibiatus nötig sind. In der Praxis hat oft ein Arzt 300—400 solcher Injektionen in den Endemiebezirken am Tage auszuführen, auch sind bei Erwachsenen, und besonders bei Kindern, die Fälle nicht selten, in denen eine intravenöse Injektion nicht ausführbar ist. Geht bei einer intravenösen Tartarus-stibiatus-Injektion etwas versehentlich neben die Vene, so ruft das sehr unangenehme Erscheinungen hervor.

2. Die Behandlung besteht in einer langwierigen Reihe von vielen Injektionen des Tartarus stibiatus. Man hat häufig mit Antimonintoxikationen zu kämpfen; in manchen Fällen zwingt die Antimonempfindlichkeit zum Abbrechen der Behandlung.

Die Erfahrungen im experimentellen Heilversuch stimmen damit überein. Die Heilwirkung des Tartarus stibiatus bei der trypanosomenkranken Maus ist im Grunde eine recht unvollkommene, nur in den seltensten Fällen vermag er die Mäuse rezidivfrei zu heilen (vgl. die neuen Arbeiten von Uhlenhuth, Kuhn und Schmidt; Ramsin und Schnitzer). Auch ist im Mäuseversuch der Abstand von heilender und tödlicher Dosis ein recht geringer.

3. Versucht man eine Tartarus-stibiatus-Lösung zu neutralisieren, so scheidet sich ein Niederschlag von Antimonoxyd ab. Diesen Niederschlag hält Napier für identisch mit dem Niederschlag, den er beobachtete, wenn er

eine Lösung von Tartarus stibiatus mit Blut vermischte. Er bringt den Niederschlag in Zusammenhang mit den Lungenkomplikationen, vom schweren Husten bis zur Bronchopneumonie, die nach Injektionen von Tartarus stibiatus häufig auftreten. Von diesen Bronchopneumonien nach Tartarus stibiatus haben wir nicht nur aus Indien, sondern auch aus China gehört.

4. Von verschiedenen Seiten wird immer wieder auf die geringe Haltbarkeit der Lösungen von Tartarus stibiatus aufmerksam gemacht, die beim Stehen giftiger werden. Die Ursache ist noch nicht aufgeklärt.

5. Nicht selten kommen Fälle von Resistenz gegen Tartarus stibiatus. sowohl beim Kala-azar als auch bei der brasilianischen Schleimhautleishmaniosis und bei der Bilharziosis vor.

Das Bedürfnis, das Antimon in anderer, weniger giftiger und wirksamerer Form darzureichen, war die Veranlassung zu unseren, gemeinsam mit Uhlenhuth seit vielen Jahren angestellten chemotherapeutischen Untersuchungen. Es ist uns gelungen, synthetische Antimonpräparate zu finden, welche sich im Heilversuch am Tier ganz erheblich dem Tartarus stibiatus überlegen gezeigt haben, sowohl durch Herabsetzung der Giftigkeit als auch durch Erhöhung der Wirksamkeit.

Von diesen Präparaten ist das Stibenyl (p-azetylaminophenylstibinsaures Natron), später das Stibosan (m-Chlor-p-azetylaminophenylstibinsaures Natron) und zuletzt das Antimosan in die Tropenpraxis eingeführt worden[1]). Antimosan ist ein neuartiges Komplexsalz des 3wertigen Antimons, das in 5%iger Injektionslösung im Handel ist; Stibenyl und Stibosan enthalten im Gegensatz zum Antimosan das Antimon in 5wertiger Form, an Kohlenstoff gebunden. In den Heilversuchen bei Mäusedourine zeigte sich, daß alle 3 Präparate die Mäuse häufig (Antimosan sogar regelmäßig) bei einmaliger Dosis zu heilen vermögen, ohne daß Rezidive auftreten.

Der Abstand der giftigen von der Heildosis ist bedeutend größer als bei Tartarus stibiatus. Zwischen den Wirkungsweisen von Stibenyl und Stibosan einerseits (Gruppe 1) und Tartarus stibiatus und Antimosan (Gruppe 2) andererseits zeigte sich ein deutlicher Unterschied insofern, als die der zweiten Gruppe angehörigen Präparate die Trypanosomen schon nach einigen Stunden aus dem Blutbild verschwinden machen, die der ersten Gruppe erst nach Tagen[2]).

[1]) Die Präparate werden von der Chemischen Fabrik von Heyden. A.-G., Radebeul-Dresden, hergestellt und in den Handel gebracht.

[2]) Da inzwischen eine zusammenfassende Arbeit von Uhlenhuth, Kuhn und Schmidt: „Chemotherapeutische Antimonstudien", dieses Archiv. 1925.

In der Praxis haben die drei neuen Präparate vor dem Tartarus stibiatus zunächst einmal den Vorzug gezeigt, daß sie nicht nur intravenös, sondern auch intramuskulär gegeben werden können. Das gilt für Stibenyl und Stibosan. bei denen nur selten vorübergehender, subjektiver Reiz oder auch Schmerz nach intramuskulärer Injektion von den Patienten angegeben worden ist. Aber es gilt auch für Antimosan, über dessen ausgezeichnete intramuskuläre Verträglichkeit zuerst Delius berichtet hat. Bemerkenswert ist, daß nicht nur Stibenyl und Stibosan mit dem milder wirkenden, an Kohlenstoff gebundenen fünfwertigen Antimon intramuskulär vertragen werden, sondern auch Antimosan mit dreiwertigem Antimon. Diese Erfahrungen ermuntern nun auch bei allen 3 Präparaten dazu, die anderen Einverleibungsarten, die beim Brechweinstein versucht, aber meistens wieder fallengelassen wurden, erneut zu prüfen, die äußere Behandlung, etwa in Salbenform, und die Verabreichung per os. Hier ist zu bemerken, daß für Stibenyl bereits die Verträglichkeit per os am Tier versucht wurde (v. Hayek). Sie ist auffallend groß. Ein Hund ist mit Stibenyl kaum umzubringen. Selbst 3 g und darüber per os bewirkten nur vorübergehendes Erbrechen und Dünndarmreizung. Antimon wurde im Urin nachgewiesen. Doch erscheint es bei Stibenyl zweifelhaft, ob die Resorption genügend groß ist.

Die intramuskuläre und auch die noch wenig angewendete subkutane Verabreichung verdienen auch vom Gesichtspunkt der Wirksamkeit aus Interesse. Kuhn berichtet soeben in der Festschrift des Hamburger Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, daß bei Mäusen sowohl Tartarus stibiatus als auch Stibosan und Antimosan deutlich bessere Wirkung bei subkutaner und intramuskulärer Injektion hatten als bei intraperitonealer und intravenöser Injektion.

Betrachten wir nunmehr die Erfahrungen bei den einzelnen Krankheiten: Zuvor ist zu bemerken, daß vor wenigen Jahren Martin Mayer unter Zusammenfassung alles bis dahin Erreichten und mit Berichten von eigenen Versuchen über den Tartarus stibiatus als spezifisches Heilmittel berichtet hat. Von Hans Schmidt ist eine Referatenzusammenstellung der bis 1921 vorliegenden Literatur erschienen, wir können uns daher darauf beschränken, in großen Zügen den gegenwärtigen Stand der Therapie darzustellen unter besonderer Berücksichtigung des neu Erreichten, wobei Gelegenheit sein wird zu zeigen, wie sich unsere am Tier erprobten synthetischen Präparate in der Praxis bewährt haben.

Protozoenkrankheiten.

Leishmaniosis.

Das ist das besterforschte Anwendungsgebiet des Antimons. Die Leishmaniosis infantum der Mittelmeerländer, die Haut- und Schleimhautleishmaniosis in Südamerika, die Orientbeule und vor

Nr. 11, erschienen ist, sei, um Wiederholungen zu vermeiden, auf die Wiedergabe der ausführlicheren Darstellung des Vortrages über die experimentellen Untersuchungen an dieser Stelle verzichtet.

allem der Kala-azar, der in Indien in den Provinzen nahe der Gangesmündung endemisch wütet, in Bengal, Assam und weiter südlich in Madras, ferner in einzelnen Gegenden Chinas. Napier schätzt die Kranken allein in Bengal auf 1 Million, man kann sich danach eine Vorstellung von der Ausbreitung dieser Krankheit machen, die vor der Einführung der Antimonbehandlung in 95% der Fälle zum Tode führte. In den letzten Jahren sind Monographien u. a. von Napier erschienen, die einen Überblick über die Bekämpfungsmaßnahmen geben. Einer zusammenfassenden Arbeit von Napier (Oktober 1924) seien einige Angaben über die Therapie entnommen.

Napier gibt Tartarus stibiatus intravenös in 2%iger Lösung, anfangend mit 0,01 g, bald steigernd bis zur Maximaldosis 0,1 g für einen Erwachsenen, die dann beibehalten wird, Injektion jeden zweiten Tag. Der Erfolg zeigt sich an dem Aufhören des Fiebers, dem Rückgang der Milzschwellung und im Blutbild. Ist die Temperatur nach der 7. Injektion normal, so genügen 30 Injektionen (das sind 2,55 g) für einen Erwachsenen. Sinkt die Temperatur vor der 10. Injektion, 35 Injektionen, wenn vor der 16., 40 Injektionen, wenn noch später, 45 Injektionen, das sind 4 g pro 100 englische Pfund.

Es gibt Fälle, die gegen die Tartarus-stibiatus-Behandlung resistent sind.

Die Angloindier sind resistenter gegen die Behandlung als die Indier und selbst als die Europäer. Die Krankheit scheint in allen Stadien der Behandlung zugänglich zu sein, vorhergehende unregelmäßige Behandlung scheint die Resistenz zu begünstigen.

Betrachten wir nun die Erfahrungen mit den neuen Antimonmitteln beim Kala-azar. Caronia, der sich durch Einführung der Antimonbehandlung (zunächst mit Tartarus stibiatus) des Kinder-Kala-azar in Süditalien verdient gemacht hat, wandte als erster Stibenyl auf Grund der Tierversuche Uhlenhuths in der Praxis an. Er begrüßte es sehr, für die Behandlung der Kinder, auch der Säuglinge, ein Präparat zu haben, das er intramuskulär injizieren konnte. Was die Wirkung anbelangt, so fand er, daß sie milder einsetzte als die des Tartarus stibiatus, daß sie aber den gleichen Enderfolg hatte. Stibenyl hat sich seitdem in der Behandlung des Kinder-Kala-azars in Italien, besonders aber in Spanien, weiterhin auch des Kala-azars in Nordafrika eingebürgert, und es liegt eine zahlreiche Literatur vor, die den Befund von Caronia im wesentlichen bestätigt. Foti und Javarone empfehlen das Stibenyl besonders auch bei Nierenveränderungen oder schwerem

körperlichen Verfall im letzten Stadium der Krankheit. In beiden Fällen sei Tartarus stibiatus kontraindiziert.

Ganz im Gegensatz zu den guten Erfahrungen beim Kala-azar der Mittelländer hat Stibenyl beim Kala-azar in Indien nach dem übereinstimmenden Urteil mehrerer Autoren, so Napier, Muir, Ganguli, versagt. Es hat geringere Wirkung gezeigt als Tartarus stibiatus und war zudem recht toxisch. Ganz aufgeklärt ist die Ursache nicht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß ein minderwertiges Stibenyl anderer Herkunft, das vorübergehend kurz nach dem Kriege im Handel war, hieran schuld ist.

Mangelnde Haltbarkeit im tropischen Klima, wie vermutet wurde, ist nicht schuld, was aus folgendem hervorgeht:

1. Einige Ampullen Stibenyl, die Herr Dr. Zschucke die Freundlichkeit hatte, von einer 1921 nach Guatemala mitgenommenen Menge bei seiner Rückkehr 1925 wieder mitzubringen, zeigten sich chemisch und in ihrer Wirkung auf Mäuse (Toxizität und Heilversuch bei Mäusedourine) unverändert. Die Präparate hatten in Guatemala mehrere Jahre bei tropischem oder nahezu tropischem Klima ohne Wärmeschutz in Originalpackung gelegen.

2. Eine Anzahl Ampullen Stibenyl wurden etwa 9 Monate lang einer Temperatur von tagsüber 40—50° ausgesetzt. Die chemische Untersuchung ergab danach keine Veränderung. Die Toxizität und die Wirkung auf Dourinemäuse war die gleiche wie die der bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrten Proben.

Erwähnt sei auch, daß ein solcher Versuch auch mit Stibosan (s. unten) angestellt wurde, mit gleichem Ergebnis. Auch wurde auf Bitte der Chemischen Fabrik von Heyden eine Menge Stibosan von Herrn Dr. Napier zurückgesandt, welche in einer leicht verkorkten Flasche 18 Monate in Kalkutta gewesen war. Herr Dr. Napier fand das Präparat unverändert, wir konnten bei der chemischen Untersuchung und im Tierexperiment (Toxizität und Heilwirkung bei Dourine) ebenfalls keinen Unterschied finden.

Die Präparate können also als absolut haltbar bezeichnet werden.

Dr. Napier, Leiter der Kala-azar-Abteilung des Tropeninstituts in Kalkutta, hat es nun unternommen, eine Anzahl unserer neuen, im wissenschaftlichen Laboratorium der Chemischen Fabrik von Heyden von dem einen von uns (Hans Schmidt) hergestellten Präparate bei Kala-azar zu prüfen. Er fand das m-chlor-p-azetylaminophenylstibinsaure Natron (Heyden 471) außerordentlich wirksam. In einer Veröffentlichung über 11 behandelte Fälle nennt Napier folgende Vorzüge des Stibosans:

Die Temperatur sinkt bereits nach 5,5 Injektionen auf den normalen Stand, bei Tartarus stibiatus wurden in einer kürzlich vom Verfasser untersuchten Serie von 70 Fällen dazu durchschnittlich 15 Injektionen gebraucht.

Vom Tartarus stibiatus sind mindestens 30 Injektionen und mindestens 2 Monate zur völligen Heilung nötig. Mit 471 genügten 10 Injektionen in 3 Wochen. Dr. Napier gibt nach einer Anfangsdosis von 0,2 g Dosen von 0,3 g, neuerdings 0,25 g. Bemerkenswert war auch die auffallend schnelle Reduzierung des Milzvolumens.

Auf diese guten Ergebnisse Napiers hin ist das Präparat Heyden 471, das nunmehr den Namen Stibosan erhalten hat, in Indien zur Behandlung des Kala-azar eingeführt worden, auch in China, und wir haben durchweg eine Bestätigung der guten Erfahrungen gehört (Rogers, Greig, Das u. a.)[1]).

In Indien hat nun ferner Brahmachari zwei dem Stibenyl nahe verwandte Antimonverbindungen, Stibamine und Urea-Stibamine, dargestellt und berichtet in zahlreichen eingehenden Untersuchungen ausführlich über ihre pharmakologischen Eigenschaften und ihren Heilwert bei Kala-azar.

Wir müssen aber, da Brahmachari das in seinen Arbeiten nicht oder so gut wie nicht erwähnt, hervorheben, daß Brahmachari sich durchaus auf die chemisch-synthetischen Arbeiten des einen von uns und auf die Straßburger chemotherapeutischen Arbeiten stützt. Stibamine ist identisch mit dem p-aminophenylstibinsauren Natron (s. d. Publikationen über die Heilversuche von Uhlenhuth, Hügel usw.); wir sind wegen der mangelnden Haltbarkeit zu anderen Verbindungen übergegangen, es stellt also eine überholte Etappe unseres Weges dar. Brahmachari stellte dann neuerdings Urea-Stibamine dar, indem er Harnstoff auf Stibamine einwirken ließ. Dieses Präparat soll eine gute Wirkung bei Kala-azar haben, die nahe, wenn auch nicht ganz, an die des Stibosans heranreicht. Seine Haltbarkeit und Herstellbarkeit im großen scheint noch nicht erwiesen.

Nach den letzten Veröffentlichungen von Brahmachari geht bei der Einwirkung von Harnstoff auf Stibamine eine andere, noch nicht klargestellte Umwandlung vor sich, als Brahmachari bisher annahm.

Auch das Antimosan ist bei Kala-azar geprüft worden.

Bedenkt man, daß im Antimosan ein Präparat vorliegt, welches intramuskulär injizierbar ist, in injektionsfertiger, haltbarer Lösung dem Arzt zur Verfügung gestellt werden kann, und das endlich vor allem die überragende Heilwirkung im Tierversuch bei der trypanoziden Maus hat, so werden Sie es begreiflich finden, daß wir zunächst fast glauben konnten, dieses Präparat würde die organischen Verbindungen Stibenyl und Stibosan auch beim Kala-azar übertreffen.

Zu unserer Überraschung ist das nach Berichten, die aus Indien und China vorliegen, nicht so. Zwar hat sich Antimosan dem Tartarus stibiatus zweifellos überlegen gezeigt, doch erreicht es das Stibosan in seiner schnellen Heilwirkung beim ostasiatischen

---

[1]) Nachtrag bei der Korrektur: Im Oktoberheft der Indian Medical Gazette (1925) gibt Napier auf Grund seiner weiteren sehr günstigen Erfahrungen eingehende Richtlinien für die Anwendung des Stibosans.

Kala-azar nicht. Dagegen ist offenbar bei anderen Erkrankungen das Antimosan das wirksamere Präparat.

In diesen Ergebnissen — wir erhoffen die Veröffentlichung näherer Angaben seitens der Forscher — zeigen sich die Grenzen der Schlüsse, die aus den Heilversuchen bei Mäusetrypanosomiasis gezogen werden dürfen. So unersetzlich uns diese Heilversuche sind, um unter den Hunderten von synthetischen Präparaten zunächst einmal eine Auslese treffen zu können, so kann die engste Wahl des geeignetsten Präparats doch erst nach den Erfahrungen bei der betreffenden Krankheit selbst am Menschen vorgenommen werden (vgl. hierzu die Ausführungen bei Uhlenhuth, Kuhn und Schmidt).

Hautleishmaniosis.

Bei der bösartigen Schleimhautleishmaniosis in Brasilien soll es nicht selten Fälle geben, welche gegen Tartarus stibiatus resistent sind. Es wird von Interesse sein, welches Ergebnis die im Gange befindliche Prüfung unserer 3 Präparate dort haben wird.

Bei Orientbeule scheint die Antimonbehandlung noch nicht in gleichem Umfange eingeführt zu sein, wie bei der brasilianischen Haut- und Schleimhautleishmaniosis, doch wird sie in zunehmendem Maße von verschiedenen Autoren befürwortet (neuerdings Mazumdar). Man gibt Tartarus stibiatus intravenös, mitunter auch lokal in Salbenform, was jedoch häufig lokale Reizung hervorrufen soll (Moragas y Garcia). Stibenyl ist von Plessier mit gutem Erfolg angewendet, der das Medikament teils intravenös, teils direkt in die Geschwüre injiziert hat.

Für die örtliche Behandlung in Salbenform dürfte sich wegen der geringeren Reizwirkung Stibenyl viel besser eignen als Tartarus stibiatus.

Malaria.

Bei dieser Krankheit ist die Frage der Wirksamkeit des Antimons ja ein viel umstrittenes Gebiet, das eigentlich schon im negativen Sinne entschieden zu sein schien. Im letzten Jahre hat nun Tewfik Salim (Konstantinopel) über das rasche Verschwinden der Tropikagameten aus dem Blute berichtet, wenn er mit Chinin und Stibenyl gleichzeitig behandelte. Ob diese Wirkung gerade der kombinierten Behandlung zukommt, muß der weiteren Untersuchung vorbehalten bleiben. Soeben teilt Smits aus Petoemboekan mit, daß er mit Stibenyl, Stibosan und Antimosan bei Malaria tropica keinerlei Erfolge gehabt habe. Er hat es aber allein angewendet, und es besteht die Möglichkeit, daß unsere Mittel gerade mit Chinin zusammen günstig wirken.

Trypanosomiasis.

Hier ist der Tartarus stibiatus seit etwa 15 Jahren im Gebrauch, und es ist vielfach über Dauerheilungen durch Tartarus allein berichtet. Mehr noch wird Tartarus in Kombination mit Atoxyl gegeben.

Während es nach den Tierversuchen schien, als ob das Germanin die bisherigen Spezifika gegen Trypanosomiasis überflüssig machen würde, hat die Praxis gezeigt, daß bei der Tsetsekrankheit der Rinder in Afrika zur durchgreifenden Behandlung eine Kombination mit Antimon notwendig ist, und daß auch beim Menschen in bestimmten Fällen, in denen Germanin nicht genügend oder nicht bald wirkt, die Antimonbehandlung mit herangezogen werden muß (Kleine und Fischer).

Was unsere neuen Antimonmittel betrifft, so hat Manson-Bahr einen Fall von Schlafkrankheit, der mit Tartarus stibiatus erfolglos behandelt war, erst durch Stibenyl, das viel besser vertragen wurde, bessern können. Vielleicht spielt hierbei mit, daß die beiden Präparate verschiedenen Gruppen angehören (3- und 5wertiges Antimon, s. Uhlenhuth, Kuhn und Schmidt).

Von besonderem Interesse ist natürlich die Wirkung des Antimosans bei den natürlichen Trypanosen. Über diese Versuche, die an verschiedenen Stellen Afrikas im Gange sind, können wir Ihnen leider heute noch nicht berichten.

Spirochätosen.

Bei der Syphilis hat das Antimon, früher doch ein Hauptmittel gegen die „Franzosenkrankheit“, sich entgegen der guten Heilwirkung im Tierversuch bisher keinen Platz neben den anderen Antisyphiliticis erobern können.

Auch bei Framboesie soll die Wirkung der des Salvarsans nachstehen. Nach Dye führt jedoch Tartarus-stibiatus-Behandlung durchweg zur Heilung, außer in tertiären Fällen. Die Behandlung dauert nur länger als diejenige mit Salvarsan. Dye hat auch Neosalvarsan mit Tartarus stibiatus kombiniert angewendet.

Kürzlich berichtete Risquez über gute Erfolge bei der Bronchialspirochätose (Castellanische Krankheit) in Venezuela.

Vanni hat im Tierexperiment die ikterohämorrhagische Spirochätose mit Tartarus stibiatus heilen können, und schlägt diesen zur Behandlung der Weilschen Krankheit vor.

Beachtliche Erfolge sind mit der Behandlung der multiplen Sklerose erzielt worden, als deren Erreger nach Kuhn und Steiner die Spirochaeta argentinensis verdächtig ist. Auf Anregung von Kuhn wandte Sievert Stibenyl und neuerdings Antimosan an; soeben berichtet Delius über seine guten Erfolge mit Antimosan. Von 13 Fällen zeigten 6 erhebliche, außerdem 3 geringe Besserung.

Der Wunsch Martin Mayers, mit dem er vor Jahren seinen Artikel über den Tartarus stibiatus als spezifisches Heilmittel schloß, der Wunsch, die Heilkraft des Antimons, die bei tropischen Krankheiten mehr und mehr zutage tritt, müsse auch im Inland bei bisher unheilbaren Krankheiten ausgenutzt werden, fängt also an — soweit es die multiple Sklerose betrifft — in Erfüllung zu gehen.

Delius hat bei der multiplen Sklerose Erfahrungen über Dosierung und Verträglichkeit des Antimons gemacht, die wertvolle Anhaltspunkte auch für die Anwendung in der Tropenmedizin geben können. Delius geht nach einer Anfangsdosis von 0,2 bald zu 0,3, und je nach Verträglichkeit auch zu 0,4 g pro Dosis. Die toxische Dosis beginnt im allgemeinen bei 0,5 g. Delius fand, daß das Präparat ausgezeichnet vertragen wird, und zwar am besten in 5—10%iger Lösung, da dann weniger Beschwerden auftreten als bei einer das Gewebe weiter auseinanderdrängenden größeren Menge Flüssigkeit. Einen besonderen Einfluß hat nach Delius das Präparat auf das Blutbild. Etwa 20 Minuten nach der intravenösen Einspritzung findet sich eine Verminderung der weißen Blutkörperchen, durchschnittlich um 2000; am nächsten Tage tritt eine reaktive Vermehrung ein, bis 11 000. Die Betrachtung des Blutausstrichs ergab, daß diese Vermehrung der weißen Blutkörperchen meist einer Lymphozytose entspricht, während die neutrophilen Leukozyten nicht vermehrt sind.

Delius studierte auch die Ausscheidung. Er fand, daß nach intravenöser Einspritzung etwa 3 Tage lang Sb im Urin ausgeschieden wurde, nach intramuskulärer Injektion 2 Tage lang.

Untersuchungen über die Verträglichkeit des Präparates ergaben, daß eine Gewöhnung nicht eintritt, bei Überschreiten der Maximaldosis stellte sich jedesmal wieder Übelkeit usw. ein.

Krankheiten mit bakteriellen Erregern.

Lepra.

Es liegen positive (Muir, Tournier) wie negative Berichte über die Wirksamkeit des Antimons bei dieser Krankheit vor. Archibald hat durch Stibenylbehandlung einen Fall von Knötchen-Lepra geheilt.

Soeben ist eine ausführliche Arbeit von Froilano de Melo erschienen, der zusammenfassend über die bisherigen Ergebnisse der Antimonbehandlung bei Lepra und über eigene Versuche berichtet. In mehreren Fällen ist von verschiedenen Autoren nach Injektion von Antimonpräparaten Besserung oder auch schnelle Vernarbung von Geschwüren, Zurückgehen der Tuberkeln, Zurückgehen der „Koriza“ (katarrhalische Entzündung der Nasenschleimhäute) beobachtet. Doch bleibt die Wirkung hierauf beschränkt. Fr. de Melo hat bei eigenen Versuchen mit Stibenyl (auch Antimosan wurde verwendet) diese Beobachtungen bestätigt gefunden und erkennt dem Antimon die Rolle eines Adjuvans neben den Chaulmoogramitteln zu.

Venerisches Granulom.

Als Erreger dieser Krankheit gelten eigenartige Kapselkokken, nur einige Autoren fanden andere Mikroorganismen[1]). Hier hat

[1]) Martin Mayer, Exotische Krankheiten, 1924, S. 277.

sich Antimon als ausgesprochenes Spezifikum seit nun über zehn Jahren bewährt, zahlreiche Veröffentlichungen, unter anderem aus Nordamerika, Neu-Guinea (Thierfelder) usw., bestätigen die prompte Heilwirkung der intravenösen Behandlung mit Tartarus stibiatus. In Guatemala hat Anleu mit gutem Erfolg Stibenyl angewendet.

Rhinosklerom.

Wegen der Analogien dieser Erkrankung mit dem venerischen Granulom wurde von Kabelik die Tartarus-stibiatus-Behandlung empfohlen (dgl. von Symmer) und von Lédl mit gutem Erfolg angewendet.

Pemphigus tropicus contagiosus.

Soeben berichtet Leber (Java) über die Beeinflußbarkeit dieser Krankheit durch Stibenyl.

Durch Pilze hervorgerufene Krankheiten.

Rhinosporidium kinealyi ist von Wright durch Einträufeln von 2%iger Brechweinsteinlösung ins Auge geheilt worden.

Oppenheimer und Steiner (Wien) haben die hautreizende Wirkung des Tartarus stibiatus zur Behandlung der Mikrosporie benutzt. Die Behandlung mit einer 10%igen Tartarus-stibiatus-Salbe erzeugte eine pustulöse Dermatitis, in deren Folge die Pilze verschwanden. Von 132 Kindern wurden 120 geheilt.

Krankheiten mit unbekannten Erregern.

Encephalitis epidemica. Hier haben Silvestri (Tartarus stibiatus) und Pesci (Stibenyl) über günstige Erfolge berichtet, doch scheinen sich nach anderen (u. a. Delius) diese Erfahrungen nicht zu bestätigen.

Wurmerkrankungen.

Bilharziosis.

Im Hauptgebiet dieser Krankheit, in Ägypten, ist die Antimonbehandlung systematisch eingeführt worden. Es sind daher umfangreiche Erfahrungen gesammelt. 1923 sind dort über 50000 Helminthenträger behandelt, was einen Begriff von dem Umfang der Bekämpfung gibt. Wichtig ist, daß die Behandlung genügend lange durchgeführt wird. Etwa 12 Dosen von 0,065—0,13 Tartarus stibiatus intravenös in 4 Wochen sind nach Day nötig (im ganzen etwa 1,47 g). Andere Autoren geben z. T. etwas höhere Gesamtdosen an, so Christopherson 0,195 g in 4—5 Wochen.

In folgenden Fällen muß man zu dem gefährlicheren und unangenehmeren Emetin greifen (Day): 1. bei jungen Kindern und solchen mit zu kleinen Venen; 2. bei Komplikation mit Darmamöben; 3. bei Antimonintoleranz; 4. bei vorgeschrittenen Leber- und Nierenerkrankungen. Stibenyl ist von Ziemann, Schirokauer, Iturbe u. a. mit Erfolg bei Bilharziosis angewendet worden. Über die Ergebnisse der Prüfung in Ägypten kann leider noch nicht berichtet werden. Die erste, dritte und vierte der genannten Kontraindikationen des Tartarus stibiatus und der Wunsch nach intramuskulärer Injektion überhaupt, werden den neuen Präparaten, auch dem Antimosan ein Betätigungsfeld bieten. Man wird auch erwarten können, daß unsere Mittel sich ebenso bei der japanischen Schistosomiasias besser bewähren werden als der Tartarus stibiatus.

Bemerkenswert ist die Behandlungsart von Wilson, der 4 Fälle von Bilharziosis durch Tartarus-stibiatus-Klistiere heilte. Die Behandlung sei weniger gefährlich als die intravenöse und ebenso wirksam. Einer der Patienten vertrug so 2,25 g in 5 Tagen ohne Beschwerden.

Antimon ist nun, worüber Fülleborn auf dem Kolonialkongreß im letzten Jahre berichtet hat, auch zur Behandlung anderer Wurmkrankheiten herangezogen worden:

Distomenerkrankungen.

M. Mayer und H. Ziemann haben auf dieses große, der Antimontherapie vielleicht noch zu erschließende Gebiet hingewiesen.

Für eine Beeinflußbarkeit durch Antimon sprechen einesteils die bei der nahe verwandten Bilharziosis erzielten Erfolge, dann auch bereits vorliegende Ergebnisse. Brug hat über eine Heilung von Clonorchiasis sinensis mit Tartarus stibiatus intravenös berichtet. Shattuk hatte bei Clonorchiasis sinensis mit der gleichen Behandlung wechselnde Resultate.

Guinea-Wurm.

Bei dieser Erkrankung ist nach zahlreichen Autoren — es seien nur die letzten Veröffentlichungen von Tournier, Le Dentu genannt — die Antimonbehandlung von guter Wirkung, indem sie die Extraktion des Wurmes erleichtert, mitunter auch die spontane Abstoßung bewirkt und die Heilung befördert. Lymphangitis und Entzündungserscheinungen pflegen nach den Injektionen rasch zu verschwinden. Fairley sah dagegen keine Heilwirkung.

Grove (Chicago) berichtet über die Heilwirkung eines Falles von Trichinose durch intravenöse Injektion von Tartarus stibiatus.

Bei Leberechinokokken hatte Cawston Erfolge, während Fairley keine Beeinflussung durch die Antimonbehandlung sah.

Betrachten wir abschließend die große Zahl von Krankheiten, die wir aufführen konnten, so kann man sagen, daß bei sehr vielen von ihnen die spezifische Wirksamkeit des Antimons bereits sicher feststeht. Die Verschiedenheiten in der Ätiologie und dem klinischen Auftreten lassen vermuten, daß nicht ein einziges Antimoniale das

beste Universalmittel für alle diese Krankheiten sein wird. Bei der Leishmaniosis, bei der die Mittel bereits in ausgedehntem Maße erprobt sind, hat sich ja, wie ausgeführt, schon eine deutliche Differenzierung zwischen den 3 Präparaten herausgestellt. Wir empfehlen daher den Forschern, in der Praxis auch bei den anderen Krankheiten die Mittel vergleichend zu prüfen und dabei besonders dem Unterschied in der Wirkungsweise von Stibenyl und Stibosan mit 5wertigem Antimon einerseits und Antimosan mit 3wertigem Antimon andererseits ihre Aufmerksamkeit zu schenken.

Literatur.

Auf die vollständige Literaturwiedergabe mußte wegen Raummangel verzichtet werden, zumal da kürzlich im Archiv f. Schiffs- und Tropenhyg., 1925, Bd. 29, H. 11 ausführliche Literaturangaben über Antimon gebracht wurden.

Die Redaktion.

1. Cawston, Jl. Trop. Med. Hyg., 1922, Bd. 25, Nr. 3, S. 27.
2. Das, Sudhir Kunar (Calcutta), Stibosan (von Heyden 471) in private practice. Ind. Medic. Gaz., Sept. 1925, Nr. 9, S. 425.
3. Christopherson, The curative Dose of Antimony Tartrate in Schistosomiasis (Bilharzia Disease). Brit. Med. Jl. v. 29. Dez. 1923.
4. Day, H. B., Antihelmintic Work in Egypt. Lancet vom 1. März 1924.
5. Delius, Die Behandlung der multiplen Sklerose mit Antimosan (Heyden 661). Med. Klinik, 1925, Nr. 32, S. 1198.
6. Le Dentu, Le traitement du Ver de Guinée par les injections intraveneuses d'émetique. Bull. soc. path. exot., 1923, Bd. 16, Nr. 7, S. 566.
7. Dye, W. H., Comparative Results in the treatment of Framboesia in Northern Nyasaland. Jl. roy. army med. corps, 1924, Bd. 42, Nr. 4, S. 280.
8. Fairley, Studies on Dracontiasis V. Observations and reflections on intravenous medication with special reference to tartar emetic. Ind. Jl. Med. Res., 1924, Bd. 12, Nr. 2, S. 347.
9. Froilano de Melo, Sobre el estado actual de la quimioterapia antileprosa, con impresiones clinicas personales sobre alguna de las medicaziones preconizades. La Medicina Ibera vom 3. Sept. 1925.
10. Fülleborn, Referat über den jetzigen Stand der Therapie (besonders Chemotherapie) bei exotischen Wurmkrankheiten. Dieses Archiv, 1925, S. 526.
11. Greig u. Kundu, Observations on the Quantity of Urea-Stibamine (von Heyden 471) and Stibamine Glucosid required for the complete treatment of a case of Kala-azar. Ind. Jl. Med. Res., 1925, Bd. 12, Nr. 4, S. 679.
12. Grove (Chicago), The Use of Antimony and Potassium Tartrate in Trichinosis. Jl. American Med. Assoc., 1925, Bd. 85, Nr. 5, S. 349.
13. Kabelik (Olmütz), Die bakterio-serologische Diagnose und Chemotherapie des Rhinoskleroms. Seuchenbekämpfung II, 1925, S. 122.
14. Kuhn, Philalethes, Die Unterschiede der verschiedenen parenteralen Einverleibungsarten löslicher Antimonsalze bei der Durineinfektion der Maus. Archiv für Schiffs- und Tropenkrankheiten, 1925, Bd. 29, Beiheft 1, S. 198 (Festschrift).

15. Leber, Fr. (Malang, Java), Über den Pemphigus tropicus contagiosus und seine therapeutische Beeinflußbarkeit mit Stibenyl. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 1925, Bd. 29, Beiheft 1, S. 203 (Festschrift).
16. Lédl, Fr., Beitrag zur Therapie des Skleroms (mit Brechweinstein). Čas. lek. čes., 1924, S. 349.
17. Mazumdar, Notes on the treatment of oriental sore by intravenous injections of antimony tartrate. Ind. Med. Gaz., 1924, Bd. 59, S. 238.
18. Muir, The treatment of Leprosy in the light of the nature of the spread through the body. Ind. Jl. Med. Res., 1923, Bd. 11, S. 543.
19. Napier, The treatment of Kala-azar by m-Chlor-p-acetylaminophenylstibiate of Sodium (von Heyden 471). 11 Cases. Ind. Medic. Gaz., Dezember 1923.
20. Napier, The Problem of cure in Kala-azar. Ind. Medic. Gaz., 1924, S. 492.
21. Schirokauer, Die Behandlung der Bilharziakrankheit. Therapie der Gegenwart, 1925, S. 398.
22. Shattuk, Results of treatment for clonorchiasis. Americ. Jl. Trop. Med., 1923, Bd. 3, Nr. 6, S. 475.
23. Smits (Petoemboekan), Is Antimon een geneesmiddel tegen Malaria? Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie, 1925, Afl. 4, deel 65.
24. Steiner, Die Behandlung der Mikrosporie mit Tartarus-stibiatus-Salbe (nach Oppenheim) und hierbei auftretende besondere Eigentümlichkeiten des Verlaufes dieser Erkrankung. Derm. Woch., 1925, Nr. 2, S. 5.
25. Thierfelder und Thierfelder-Thillot, Studien über das venerische Granulom. Dieses Archiv, 1924, S. 221.
26. Torrademé, Consideraciones clinicas a propósito de diagnostico y tratamiento del Kala-azar infantil en la comarca de Tortosa. La Medicina Ibera vom 17. Okt. 1925, S. 347.
27. Tournier, Le Traitement du Ver de Guinée par les sels d'Antimoine. Bull. soc. path. exot., 1922, Bd. 25, Nr. 9, S. 809.
28. Uhlenhuth, Kuhn u. Schmidt, Chemotherapeutische Antimonstudien. Dieses Archiv, 1925, Nr. 11, S. 623.
29. Wilson, Rectal Administration of Tartared Antimony in Bilharziosis. Brit. med. Jl. vom 28. Jan. 1922, S. 137.
30. Wright, Rhinosporidium kinealyi of the Conjunction, cured by tartared Antimony. Ind. Medic. Gaz., 1922, S. 81.

Die ältere Literatur siehe in Nr. 28, ferner in:

1. Mayer, Martin, Der Brechweinstein (Tartarus stibiatus) als spezifisches Heilmittel. Med. Klinik, 1922, S. 541, 572.
2. Schmidt, Hans, Das Antimon in der neueren Medizin. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 1922, 1. Beiheft.

Diskussion.

Mühlens: Wir konnten im Tropeninstitut die von Tewfik Salim berichteten günstigen Einwirkungen der Tartarusbehandlung auf die Tropikahalbmonde nicht bestätigen. Zwar verschwanden in einigen Fällen nach 2—3 Wochen die Halbmonde; das kann aber auch sonst bei Chinin — oder ohne besondere Behandlung in chronischen Fällen der Fall sein. Wichtiger für die Beurteilung

der Stibenylbehandlung sind die Fälle, in denen in 3—4 Wochen trotz 10 bis 12 Stibenylinjektionen (bis 0,3 g pro dosi) und gleichzeitiger Chininnachbehandlung die Halbmonde nicht aus dem peripheren Blute verschwanden. Solcher Fälle sahen wir in letzter Zeit wieder mehrere.

In einigen Fällen beobachteten wir als Resultat der Stibenylinjektionen (ohne gleichzeitige Chinindarreichung) sogar eine provozierende Wirkung, insofern als bei Patienten mit Halbmonden ohne Fieber und Schizonten Fieberanfälle mit Ringen ausgelöst wurden.

Wir konnten somit keine sichere therapeutische Wirkung von Stibenyl auf Tropikaparasiten feststellen.

Ziemann: Ich möchte auch stark unterstreichen, daß so geradezu wundervoll sich mir Stibenyl endovenös bei Bilharziosis bewährte, es bei Perniziosa mit Gameten und Filaria loa vollkommen versagte. Die günstigen Erfahrungen Tefwik Salims mit Stibenyl bei Perniziosa beziehen sich nur auf drei Fälle, wo noch dazu Stibenyl kombiniert mit Chinin zur Anwendung gelangte. Wir wissen aber, daß oft genug gewisse Fälle von Malaria schon auf 0,4—0,5 Chinin zur Heilung gelangen, zuweilen sogar ohne Chinin. Derartige verallgemeinernde Schlüsse auf Grund eines einzigen Falles sind also durchaus unzulässig.

R. Schnitzer (a. G.): Der Vortragende stellte mit Verwunderung fest. daß ein im Tierversuche besser wirksames Präparat wie das Antimosan in der Praxis sich der experimentell weniger guten Verbindung wie dem Stibosan unterlegen zeigt. Daraus auf methodische Mängel des Tierversuches zu schließen bzw. seine Bedeutung anzuzweifeln, liegt kein Grund vor. Versuche an experimentell mit Nagana infizierten Mäusen, die ich gemeinsam mit E. Rosenberg angestellt habe, zeigten deutlich, daß der Wirkungsmechanismus der beiden eben genannten Verbindungen grundsätzlich verschieden ist. Nr. 661 (Antimosan) wirkt brechweinsteinähnlich: rasche Trypanozidie, leichte Rezidivbildung bei kleinerer Dosis (0,5—1,0 mg). Nr. 471 (Stibosan) wirkt extrem langsam und erst in großer Dosis (5 mg), führt dann aber zu sicherer Dauerheilung. Sein wesentlichstes Merkmal ist aber die Eigenschaft, einen brechweinsteinfesten Trypanosomenstamm, auf den weder Brechweinstein, noch Stibenyl, noch 661 wirkten, sicher zu beeinflussen. Der Wirkungsmechanismus, der in diesen Tatsachen seinen Ausdruck findet, ist also wohl für praktische Zwecke als optimal anzusehen.

Der vom Vortragenden erwähnten besseren Wirksamkeit der Nr. 661 bei subkutaner Injektion entspricht auch eine wesentlich höhere Toxizität bei dieser Applikation: Bei intraperitonealer Injektion des Präparates werden entsprechend den Angaben Uhlenhuths und seiner Mitarbeiter 8—10 mg vertragen. Bei subkutaner Einverleibung kann man nur Dosen von 3 bis 4 mg anwenden, die denjenigen entsprechen, die auch bei intravenöser Darreichung von den Mäusen vertragen werden.

(Aus dem Chemotherapeutischen Laboratorium der Farbenfabriken in Elberfeld.)

Über die Wirkungsweise von Stoffen aus der Reihe des „Bayer 205".

Von

Dr. **W. Roehl,** Elberfeld.

Das Germanin oder „Bayer 205" gehört bekanntlich zu der umfangreichen Gruppe kompliziert zusammengesetzter Harnstoffe der aromatischen Reihe und enthält keine chemotherapeutisch wirksamen Metalle oder Metalloide wie Hg, Bi, Sb, As oder ähnliches. Die grundlegenden Patentschriften wurden am leichtesten zugänglich für Mediziner im Jahre 1919 in Fränkels Arzneimittelsynthese ausführlich veröffentlicht.

Später hat Fourneau den Harnstoff aus m-Aminobenzoyl-m-amino-p-methyl-benzoyl-1-naphthylamin-4.6.8-trisulfosäure für identisch mit „Bayer 205" erklärt:

— NH · CO · NH —

CH_3 — NH · CO   CO · NH — CH_3

NaO_3S NH · CO   CO · NH SO_3Na

NaO_3S —   — SO_3Na

SO_3Na SO_3Na

Über die Wirkung des „Bayer 205" veröffentlichten zuerst Haendel und Joetten aus dem Reichsgesundheitsamt sowie Mayer und Zeiss aus dem Hamburger Tropen-Institut. Es folgten eine sehr große Zahl weiterer Veröffentlichungen. Über den chemotherapeutischen Wirkungsvorgang hat vor allem Kolle in Frankfurt

Ansichten ausgesprochen, die mit den meinigen weitgehend übereinstimmen.

Gleich im Anfang der Arbeit drängte sich mir die Frage auf, wie ist es möglich, daß Stoffe von solchem Aufbau auf Blutparasiten einwirken können. Sie enthalten ja keine toxophore Gruppe mehr im Sinne Ehrlichs, nicht einmal eine freie Amido- oder Oxygruppe. An eine indirekte Wirkung, etwa durch allgemeine Steigerung der Antikörperbildung oder der Abwehrkräfte des infizierten Organismus, war nicht zu denken. Denn es stellte sich sehr bald heraus, daß geringe Veränderungen im Molekül die spezifische Wirkung auf Trypanosomen umschlagen lassen konnten in eine solche auf Rekurrensspirochäten, oder auf Syphilisspirochäten, oder auf die Spirochäten der spontanen Kaninchenspirochätose, oder auf die Mäusespirillen, oder auf die Piroplasmen der Babesia canis. Man hätte die gezwungene Annahme machen müssen, daß die verschiedenen Antikörper gegen solche Krankheitskeime durch ganz nahe verwandte, nur wenig voneinander abweichende chemische Stoffe in spezifischer Weise hervorgerufen werden könnten. Eine solche Annahme hat noch niemand vertreten, der solche chemotherapeutischen Stoffe in ihrer Wirkung auf die verschiedenen Arten von Krankheitserregern untersucht hat.

Da kam ich durch folgende Beobachtung auf den, wie ich glaube, richtigen Gedanken. Ich untersuchte eine Reihe solcher Stoffe, die gegen Trypanosomen wirkten, auf ihre Eigenschaft hin, lösliche oder unlösliche Salze mit Kalzium, Magnesium, Strontium und Barium zu bilden, und ebenso eine der vorigen ganz nahestehenden Reihe von Stoffen, die gegen Rekurrensspirochäten wirkten. Chemisch unterschied sich diese zweite Reihe von der ersten nur durch die Einfügung einer bestimmten Gruppe in das Molekül. Ich sah nun, daß die trypanoziden Stoffe lösliche Bariumsalze bildeten, die spirilloziden dagegen unlösliche. Die weitere Untersuchung bei anderen Stoffen ergab, daß es sich hier nicht um eine allgemeine Regel handelte, etwa in dem Sinne, daß nun alle trypanoziden Stoffe lösliche Bariumsalze bildeten. Dem ist nicht so. Aber ich sah an diesen beiden Reihen, daß die Eigenschaft, lösliche oder unlösliche Bariumsalze zu bilden, genau so sprunghaft mit der gleichen geringen Veränderung des Moleküls wechseln kann wie die Eigenschaft, auf Trypanosomen oder Spirochäten zu wirken.

Die allgemeinen physiko-chemischen Eigenschaften dieser Körperklasse ändern sich natürlich auch mit Veränderungen des Moleküls. So findet eine

Verschiebung vom kristalloiden zum kolloidalen Zustand statt, wenn man die Zahl der Sulfogruppen vermindert oder die Zahl der aneinandergeketteten Benzolkerne vermehrt. Aber es findet sich kein Zusammenhang zwischen dem Wechsel der physiko-chemischen Eigenschaften und dem Wechsel der Wirkung, das eine Mal auf Trypanosomen und das andere Mal auf Spirochäten.

Würde die Fähigkeit, unlösliche Bariumsalze zu bilden, allen spirilloziden Substanzen dieser Reihe zukommen, so läge die Vermutung nahe, die Wirkung auf eine Reaktion der Substanzen mit Erdalkalisalzen im Parasiten zu beziehen. Da diese Gesetzmäßigkeit aber nicht besteht, so muß man sich fragen, mit welchen anderen basischen Zellbestandteilen denn die Sulfogruppen reagieren können.

Es liegt am nächsten, bei so niederen Organismen an die einfachsten basischen Eiweißstoffe zu denken, an die Protamine, die Albrecht Kossel aus den Spermatozoen von Fischen dargestellt hat. Das Chromatin des Herings z. B. ist — wie Steudel dargelegt hat — ein neutrales Salz der Nukleinsäure mit dem Klupein. Das Klupein bildet mit sauren Farbstoffen wasserunlösliche Salze. Auf meine Bitte hin überließ mir Kossel damals, vor über 11 Jahren, einige Proben von Klupeinsulfat, Salminsulfat, Thyminsulfat und Sturinsulfat, und ich stellte sogleich fest, daß die parasitenfeindlichen Stoffe aus der Reihe der farblosen aromatischen Sulfosäuren noch in äußerster Verdünnung von diesen Eiweißbasen gefällt werden. Es bilden sich die in Wasser unlöslichen sulfosauren Salze der Kernbasen. In gleicher Weise, stelle ich mir vor, verbinden sich basische Zellbestandteile der Parasiten mit den Sulfogruppen, z. B. von „Bayer 205“.

Es ist klar, daß jetzt außer den Sulfogruppen keine anderen Gruppen, wie etwa die Oxygruppe oder Aminogruppe, mehr erforderlich sind zur Wirkung, und es galt diese Anschauungsweise experimentell zu prüfen, indem ich die verschiedensten Verbindungen untersuchte, die schließlich nur noch das eine gemeinsam hatten, nämlich die Sulfogruppe. Das hat sich in der Tat als richtig herausgestellt.

Wie in der Patentschrift Nr. 291 351 ausgeführt, können auch Harnstoffe, die nur Benzolkerne enthalten und keine Naphthalinkerne, eine Wirkung auf Blutparasiten ausüben. Es ist also nicht notwendig, daß eine freie Oxy- oder Aminogruppe vorhanden ist, es ist auch nicht notwendig, daß Benzidin- oder Naphthalinkerne im Molekül enthalten sind, wohl aber ist es immer erforderlich, daß Sulfogruppen an aromatischen Kernen vorhanden sind. Diese Sulfogruppen müssen mit basischen Zellbestandteilen des Parasiten schwerlösliche Salze bilden können.

Es ist nun nach den heutigen Kenntnissen niemals vorauszusehen, ob z. B. das Bariumsalz irgend einer Sulfosäure leicht oder schwer löslich sein wird. Die Chemie hat noch nicht den Einblick in die Materie gewonnen, daß hier eine sichere Voraussage möglich wäre. Die basischen Zellbestandteile der Blutparasiten kennen wir noch weniger. Wir wissen nicht, ob sie etwa den Protaminen nahestehen. Daher ist es noch weniger als bei den Bariumsalzen möglich, mit einiger Sicherheit vorauszusagen, ob sie mit einer bestimmten Sulfosäure eine schwerlösliche Verbindung eingehen werden oder nicht. Das muß deshalb jedesmal von neuem versucht werden. Zuweilen finden sich einige Regelmäßigkeiten, ebenso wie z. B. bei der Bildung unlöslicher Barium-

salze, aber häufig genug wird diese Regel von Ausnahmen durchbrochen. Diese Gesetze aufzufinden, ist Sache einer späteren Zukunft, wenn die physikalisch-chemische Wissenschaft weiter vorgeschritten sein wird. Bis dahin muß auch die chemotherapeutische Forschung sich mit einem meist empirischen Vorgehen begnügen, das aber auch schon heute zu wertvollen Ergebnissen führen kann.

Der allgemeine Aufbau des Moleküls ist nicht gleichgültig für die Wirkung. Zwar wirkt schon der einfache Harnstoff aus 1-naphthylamin-4,6,8-trisulfosäure etwas auf Trypanosomen, aber eine gewisse Größe des Moleküls ist für nachhaltige Wirkung notwendig. Deshalb ist es günstig, Naphthalin- oder Benzidinkerne zu nehmen oder mehrere aneinander gekuppelte Benzolkerne. Auch die Zahl der Sulfogruppen ist wichtig. Durch solche Veränderungen wird das physiko-chemische Verhalten der Stoffe bestimmt, und danach richtet sich wieder die Verteilung im Organismus. Schulemann und Evans und v. Möllendorf haben in sehr schönen Untersuchungen dargetan, daß die Speicherung sulfosaurer Farbstoffe in bestimmten Zellen des Tierkörpers abhängig ist von ihrem physikalischen Lösungszustand. Wenn aber ein solcher Stoff im Körper gespeichert worden ist und nun langsam wieder aus den Geweben an das Blut abgegeben wird, so kann er dauernd eine Wirkung auf die Blutparasiten ausüben.

Diese Speicherung muß nicht notwendigerweise in den Gewebszellen statthaben, auch Eiweißstoffe des Serums können solche Bindungen eingehen. Dies haben z. B. für das „Bayer 205" Mayer, Zeiss, Giemsa und Halberkann in ausgezeichneten Untersuchungen nachgewiesen. Jedem ist auch der Nachweis von Eiweis im Harn durch Fällung mit Sulfosalizylsäure bekannt. Die Verteilung der sulfosauren Farbstoffe im Tierkörper ist nicht immer die gleiche. Sogar dieselbe Tierart kann in ihrem Verhalten wechseln. So wurde kürzlich am Menschen mit amyloider Degeneration innerer Organe gefunden, daß das Amyloid eingespritztes Kongorot oder Trypanrot stark speichert und dem Blute sehr bald allen Farbstoff entzieht.

Dadurch erklärt es sich auch, daß der gleiche Stoff auf die gleiche Trypanosomenart in verschiedenen Tierarten verschieden stark wirken kann, selbst wenn die gleiche Menge pro Kilo Körpergewicht eingespritzt wird. Die Verteilung im Tierkörper ist eben anders. Wenn die tierischen Gewebe oder Säfte wenig speichern und den Stoff wieder schnell ausscheiden, so unterliegen die Blutparasiten nur kurze Zeit seiner Einwirkung. Speichern die Gewebe den Stoff

stark und geben ihn nur langsam wieder an das Blut ab, so werden die Parasiten sehr lange Zeit von dem Stoff umspült werden, aber die im Blute enthaltene Menge könnte so gering sein, daß sie zur Wirkung auf die Parasiten nicht mehr ausreichte. Es ist daher notwendig, ein gewisses Optium des physikalisch-chemischen Zustandes der wirksamen Kombination zu finden. Vielleicht ist dieses bei verschiedenen Tierarten verschieden.

Das physikalisch-chemische Verhalten der ungefärbten aromatischen Sulfosäuren ist sicher auch der Grund dafür, daß sie ebenso wie saure Farbstoffe auf Baumwolle substantiv aufziehen. Man kann dieses Verhalten zuweilen zum Nachweis der Stoffe benutzen. So fand ich im Jahre 1914, daß ein Mensch, dem ein Stoff dieser Reihe zu therapeutischen Zwecken intravenös eingespritzt worden war, noch 2 Monate später ihn im Harn ausschied, dadurch, daß ich den Stoff aus dem Harn auf weiße Watte aufziehen ließ und ihn auf der Baumwollfaser mit diazotierter Sulfanilsäure nachwies.

Diese Stoffe werden in gleicher Weise von dem Tierkörper gespeichert wie die Sulfofarbstoffe, z. B. Trypanblau. Davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man nach dem Vorgange von v. Möllendorf und Schulemann einem mit einer farblosen Sulfosäure vorbehandelten Tier einen basischen Farbstoff zuführt. Es bildet sich dann in den Zellen das schlecht lösliche sulfosaure Salz der Farbbase. Mir hat sich das Vorgehen besonders bewährt, wenn ich einer Maus, die mit einer großen Dosis einer ungiftigen Sulfosäure vorbehandelt war, nachher in den Magen eine Lösung von Chrysoidin R einspritzte. Der eingeführte basische Farbstoff, der chemisch dem Bismarckbraun nahesteht, aber ungiftiger ist, durchdringt sehr schnell den ganzen Tierkörper und wird an den Stellen, an denen die Sulfosäure granulär gespeichert ist, niedergeschlagen. So sieht man z. B. in der Niere im frischen Präparat stark braungefärbte Granula in den Zellen der Tubuli contorti. Dieser Nachweis der farblosen Sulfosäure durch vitale Färbung mit basischen Farbstoffen ist sehr lehrreich. Er zeigt auch, wie im Körper eine Salzbildung vor sich gehen kann.

Wer jemals gesehen hat, wie eine mit Trypanblau behandelte Maus monatelang, ja bis an ihr Lebensende gefärbt bleibt und der Farstoff nur ganz langsam aus den Geweben an das Blut abgegeben und im Harn ausgeschieden wird, der wird es sehr begreiflich finden, daß sehr stark wirksame Stoffe dieser Reihe nach nur einmaliger Einspritzung auf lange Zeit hinaus im Blute kreisen und auf die Blutparasiten einwirken können. Immerhin war es für mich doch eine gewisse Überraschung, als ich 1914 die monatelang anhaltende prophylaktische Wirkung solcher Stoffe gegen Trypanosomen oder Rekurrensspirochäten bei der Maus entdeckte. Trypanblau selbst nämlich wirkt zu schwach, als daß es prophylaktisch länger als einige Tage die Maus gegen Trypanosomeninfektion zu schützen vermag, obwohl es immerhin viele Monate im Körper gespeichert bleibt. Ich glaube, daß ein längeres Verweilen einer parasitenfeindlichen Sulfosäure im Tierkörper wichtig ist für die Dauerwirkung. Wenn nämlich meine Annahme richtig ist, daß die Sulfosäuren dadurch wirken, daß sie mit basischen Zellbestandteilen schwerlösliche Salze

bilden, dann handelt es sich ja um einen reversibeln Vorgang. Den Sulfosäuren dieser Reihe fehlt die toxophore Gruppe, der Parasit wird gar nicht getötet, er wird nur schwer geschädigt, dadurch, daß Zellbasen dem Stoffwechsel der Zelle entzogen werden, er wird (nach bakteriologischer Ausdrucksweise) in seiner Entwicklung gehemmt. Sinkt die Konzentration des Arzneistoffes im Serum wieder, und geht infolgedessen die Bindung als Salz wieder zurück, so kann der Parasit, wenn er noch nicht allzu schwer geschädigt war, wieder zum normalen Leben zurückkehren, sich vermehren und dadurch zum Rezidiv führen. Für die Dauerwirkung ist es daher nützlich, wenn der parasitenfeindliche Stoff lange im Blute in nicht zu geringer Konzentration kreist oder durch weitere Einspritzungen mit sogenannter Etappenbehandlung auf genügend starker Konzentration gehalten wird.

Ehrlich hat chemotherapeutische Körper mit Giftpfeilen verglichen. Die haptophore Gruppe des Stoffes gleicht dem Widerhaken des Pfeiles, der an dem zu erlegenden Wild hängen bleibt, die toxophore Gruppe gleicht dem Gift, das auf den Pfeil gestrichen ist und nun nach dem Haften des Pfeiles in das Tier eindringt und es tötet. Er hatte daher den Satz für chemotherapeutische Körper geprägt: Corpora non agunt nisi fixata. Die Körper wirken nicht, wenn sie nicht fixiert worden sind.

Dieses Bild kann nun für die Sulfosäuren nicht mehr ganz zutreffen, da sie keine toxophore Gruppe besitzen, sondern nur haptophore, nämlich die Sulfogruppe. Man kann einen Körper dieser Reihe besser vergleichen mit einer Harpune, wie sie von altersher beim Walfischfang gebraucht wurde, das heißt eine Lanze mit Widerhaken, durch ein langes Seil mit einem Schiffe verbunden. Die Harpune dringt in die Haut des Wales ein, tötet ihn aber nicht, sondern der Wal sucht zu entrinnen, schleppt das Schiff hinter sich her und erliegt endlich ermattet den Angriffen der Walfischfänger.

Auch das mit „Bayer 205“ behaftete Trypanosom erliegt schließlich den Abwehrkräften des Organismus. Bereits Ehrlich und Shiga haben gezeigt, daß nach der Behandlung trypanosomeninfizierter Mäuse mit Trypanrot trypanozide Antikörper im Blut auftreten. Die Mitwirkung des Organismus ist also sicher nachgewiesen. Vielleicht ist sie überhaupt notwendig bei der Therapie mit solchen Stoffen, denen die tötende Giftgruppe fehlt, die also nicht keimtötend, sondern nur keimhaftend sind. Vielleicht beruht auch hierauf die Tatsache, daß manche Tierarten nicht oder nur schwer mit „Bayer 205“ zu heilen sind, weil sie nicht genügend Abwehrkräfte entwickeln. In solchen Fällen wird man genötigt sein, „Bayer 205“ mit Antimon zu kombinieren nach den Erfahrungen von Kleine, Fischer, Morgenroth und Berg. Schon 1904 haben Laveran und Franke nachgewiesen, daß Trypanrot sich vorteilhaft mit arseniger Säure kombinieren läßt.

In welcher Weise nun die keimhaftenden Sulfosäuren das Leben des Parasiten schädigen können, darauf hat zuerst Busck hinge-

gewiesen. Er beobachtete, daß Paramäzien in Trypanrotlösungen zwar am Leben blieben, aber die Fähigkeit verloren hatten, sich zu vermehren. Ich habe das gleiche vor 11 Jahren beobachtet in Kulturversuchen mit Rekurrensspirochäten, indem ich der Kulturflüssigkeit entsprechende farblose Körper der Sulfosäurereihe festsetzte.

Ich nehme daher an, daß die Sulfosäuren besonders mit den basischen Bestandteilen des Chromatins schwerlösliche Salze bilden können, die die Kernteilung wie ein Kleister verhindern. Es ist das so, wie wenn zähes Pech in eine leichtlaufende Maschine gerät und den Umlauf aller Teile allmählich behindert. Rodenwaldt und Douwes haben typanosomeninfizierten Pferden 15—30 Minuten nach der Behandlung mit „Bayer 205“ (3—5 g pro 150 kg Körpergewicht) Blut entnommen, das noch zahlreiche und anscheinend unveränderte Trypanosomen enthielt, und haben es unbehandelten Tieren eingespritzt, ohne daß diese daraufhin erkrankten. Die Trypanosomen hatten also durch verhältnismäßig sehr kleine Dosen bereits nach wenigen Minuten ihre Infektiosität verloren. Die Beobachter ziehen den richtigen Schluß, wenn sie schreiben, daß dieses Ergebnis sehr für eine unmittelbare Bindung des Medikamentes an den Protozoenleib spricht. Ein solches mit „Bayer 205“ behaftetes Trypanosom gleicht einem Vogel, der sich auf eine Leimrute gesetzt hat und nun trotz allen Flügelschlagens nicht mehr davon loskommt. Wenn daher viele Untersucher gefunden haben, daß Trypanosomen in „Bayer-205“-Lösungen noch lange beweglich bleiben, so beweist das nicht das geringste gegen eine direkte Bindung des Arzneistoffs an die Krankheitskeime.

Es möchte noch vielleicht jemand einwenden, daß man diese Bindung eigentlich mikroskopisch sehen müßte bei der Behandlung von Trypanosomen mit Trypanblau. Dieser Einwand scheint mir jedoch nicht stichhaltig. Wir wissen nicht, wieviel Trypanblau wirklich in den Parasiten gelangt, um dort zu wirken, es ist auch nicht notwendig anzunehmen, daß das Trypanblau sich dort zur Wirkung granulär speichern muß. Im Gegenteil haben Evans, Schulemann, v. Möllendorf gezeigt, daß solche Granula in den Zellen tote Gebilde sind. Aber ein diffuses Eindringen des Farbstoffes in den Parasitenleib muß der Beobachtung im Mikroskop entgehen, wenn die eindringende Farbstoffmenge nicht außergewöhnlich hoch ist. Auch das umgebende Serum ist ja blau gefärbt, und wenn man etwa die Trypanosomen durch Auswaschen vom Serum befreit, so läuft man Gefahr, auch aus ihnen den diffus eingedrungenen Farbstoff wieder auszuwaschen, wenn die Bindung an die Zelle nicht sehr fest ist. Wie locker aber eine solche Bindung sein kann, lehrten mich die ersten Versuche im Jahre 1905, als ich von Ehrlich in die Chemotherapie eingeführt wurde. Ich behandelte damals Trypanosomen

des Mal de caderas mit starken Trypanrotlösungen stundenlang im Reagenzglas, wusch sie aus, injizierte sie Mäusen und fand sie ebenso infektiös wie vor der Behandlung.

Ehrlich hat mit Recht, wie mir scheint, eine direkte Wirkung der sulfosauren Farbstoffe auf die Trypanosomen angenommen und nur insofern geirrt, als er Amido- oder Oxygruppen als notwendige haptophore und die Azogruppe als notwendige toxophore Gruppe angesehen hat. Ich glaube gezeigt zu haben, daß es nur auf die haptophoren Sulfogruppen ankommt, und daß diese Körper wirken, nicht wie ein Giftpfeil, nachdem sie von der Zelle fixiert sind und nun ihre Giftigkeit entfalten, sondern wie eine Harpune, allein durch die Eigenschaft der Fixation, durch die Salzbildung mit basischen Zellbestandteilen. Diese Körper wirken, indem und dadurch daß sie fixiert werden. Den Ehrlichschen Satz: „Corpora non agunt nisi fixata", ändere ich für die Reihe der aromatischen Sulfosäuren um in den Satz: „Corpora agunt in fixando." Ich glaube, daß diese „Fixationstheorie" der aromatischen Sulfosäuren die Grundlage bilden muß für alle Weiterarbeit auf diesem neuen, hoffnungsvollen Gebiete der Chemotherapie.

Die Anwendbarkeit der hier aufgestellten Fixationstheorie möchte ich gleich an einem lehrreichen Beispiel veranschaulichen. Ehrlich und seine Mitarbeiter, Franke, Roehl und Browning, haben gezeigt, daß es gelingt, Trypanosomen an Arzneistoffe zu gewöhnen. So entsteht durch Gewöhnung an Trypanblau ein trypanblaufester Stamm, der nicht mehr von Trypanblau, aber auch nicht mehr von Trypanrot oder Trypanviolett beeinflußt wird, wohl jedoch noch von anderen trypanoziden Stoffen, wie etwa Salvarsan oder Trypaflavin. Schon 1914 habe ich gegen verschiedene farblose Stoffe der Sulfosäurereihe Trypanosomen gefestigt und jedesmal gefunden, daß solche festen Stämme dann auch gegen Trypanblau fest waren. Vor einigen Jahren habe ich auch einen Trypanosomenstamm fest gegen „Bayer 205" gemacht und ebenfalls wieder gesehen, daß er gegen Trypanblau fest war, wie dies auch Morgenroth, Kolle, Leupold und Collier festgestellt haben, nicht aber gegen Brechweinstein, Salvarsan, Tryparosan oder Trypaflavin. Nach der Fixationstheorie muß man annehmen, daß eine aromatische Sulfosäure in den dagegen gefestigten Trypanosomen nun keine basischen Zellbestandteile mehr antrifft, mit denen sie schwer lösliche Salze bilden kann. Wie schon oben erwähnt, kann eine geringe Veränderung des Moleküls einer aromatischen Sulfosäure bewirken, daß das Bariumsalz plötzlich leicht löslich wird. Ebenso muß man annehmen, daß auch eine kleine Änderung im Aufbau einer Chromatinbase plötzlich bewirken kann, daß das sulfosaure Salz der Base leicht löslich wird. Das Festwerden eines Trypanosoms gegen eine bestimmte Sulfosäure muß also darauf beruhen, daß es die basischen Zellbestandteile so umbaut, daß sie nicht mehr schwer lösliche Salze mit der betreffenden Sulfosäure bilden können. Oft genug wird es vorkommen, daß dieser Umbau die

Trypanosomen gleichzeitig auch gegen andere Sulfosäuren schützt, z. B. gegen Trypanblau. Aber in einem Falle sah ich eine wichtige Ausnahme: Der gegen „Bayer 205“ vollkommen feste Stamm war nicht fest geworden gegen einen Harnstoff, der nur Benzolkerne, also keine Naphthalinkerne enthielt. An und für sich wirkte dieser Stoff viel schwächer als „Bayer 205“. Wenn er also nun doch noch auf den gegen „Bayer 205“ gefestigten Stamm wirkte, so kann dies nur so aufgefaßt werden, daß er noch mit basischen Zellbestandteilen des festen Stammes reagieren konnte, da die Zellbasen einseitig nur so umgebaut waren, daß sie nicht mehr mit Naphthalinsulfosäuren schwer lösliche Salze bildeten.

Die Fixationstheorie gibt, wie ich glaube, für diesen Fall eine einfache Erklärung. Ich bin gespannt, wie man etwa mit Hilfe anderer Anschauungen auf physikalisch-chemischer Grundlage einen solchen Fall zu erklären versuchen möchte.

Noch für einen anderen Fall gibt die Fixationstheorie die einfachste Erklärung. Ich fand im Jahre 1911, daß auch die Pikrinsäure eine gewisse Wirkung auf Trypanosomen in der Maus ausübt. Eine Bestätigung meiner Versuche brachte die Arbeit von Rosenthal und Imm aus dem Jahre 1920. Nun ist es bekannt, daß gerade die Pikrinsäure sehr schwer lösliche Salze mit basischen Kernbestandteilen bildet, ja sie hat geradezu Kossel dazu gedient, die verschiedenen Basen durch die verschiedene Löslichkeit ihre Pikrate zu trennen. Ich nehme also an, daß auch die Pikrinsäure dadurch wirkt, daß sie mit basischen Zellbestandteilen unlösliche Pikrate bildet. Trotz vielfacher Bemühungen gelang es mir nicht, unter den Nitrokörpern stärker wirksame aufzufinden. Das wesentliche Hindernis liegt wohl darin, daß die Körper infolge ihres kleinen Molekulargewichtes nicht lange im Tierkörper und wohl auch nicht fest an den Trypanosomen haften, vergrößert man aber das Molekulargewicht, so werden die Nitrokörper zu schwer löslich, um sie einspritzen zu können. Hierin werden sie weit von den Sulfosäuren übertroffen, deren Natriumsalze meist leicht löslich und gut injizierbar sind.

Die hier wiedergegebenen Anschauungen über die Wirkungsweise der Stoffe aus der „Bayer-205“-Reihe haben sich in mir schon vor 11 Jahren gebildet. Auch die langjährige Weiterarbeit auf diesem Gebiet hat sie nicht umstoßen können. Im Gegenteil haben sie durch die Arbeiten anderer Forscher, von denen ich besonders Mayer, Kolle nennen möchte, nur von neuem Bestätigung gefunden. Ihre wirkliche Begründung war aber nur möglich durch den Vergleich zahlreicher verwandter Stoffe aus dieser Reihe. Diese Stoffe verdanke ich der zähen Ausdauer meiner chemischen Mitarbeiter Dr. Dressel, Dr. Kothe und Dr. Ossenbeck, die unter der Leitung von Dr. Heymann den chemischen Teil der Arbeit geleistet haben, die schließlich zur Auffindung des „Bayer 205“ geführt hat. Ich möchte nicht schließen, ohne ausdrücklich ihre Namen genannt zu haben. Nur durch eine wirklich tätige Zusammenarbeit der Chemiker mit dem Chemotherapeuten lassen sich Erfolge auf dem Gebiete der Chemotherapie erringen.

Die Yatren-105-Therapie der Amöbenruhr[1]).

Von

Dr. med. C. B. **Huppenbauer**, Tübingen,
Oberarzt am Tropengenesungsheim.

Knapp 5 Jahre sind verflossen, seit Mühlens und Menk in diesem (Hamburger) Institut hier die Therapie der Amöbenruhr mit dem Yatren 105 inauguriert haben; welch ein Siegeszug ist dieser Tat schon über einen großen Teil der tropischen Welt beschieden gewesen!

Wer's draußen noch miterlebt hat, wird unwillkürlich an ähnliche Geschehnisse erinnert, welche sich der Einführung des Emetins in der englischen Welt und des Neosalvarsans in der ganzen Welt anschlossen; nur war der Boden für Lorbeeren bei dem damaligen Stand der Forschung und Pharmakotherapie noch leichter als heute.

Fragen wir nach den Gründen, so stellen sich folgende Tatsachen heraus:

Zu den größten Plagegeistern der Menschheit, vorab in den warmen, undisziplinierten Ländern, als Volksseuche erster Ordnung, gehört die Amöbiasis. Als dominierende wie komplizierende Krankheit — das wissen wir täglich mikroskopierenden Tropenärzte am besten — ist ihr Ausbreitungsgebiet bedeutend größer, als allgemein angenommen wird, und sind ihre klinischen Erscheinungen derart mannigfach, daß Heinemann mit Recht die Schwierigkeiten ihrer chamäleonartigen Differentialdiagnose mit denjenigen der chronischen Malaria vergleicht, die von Ziemann so erschöpfend dargestellt sind.

Kein Wunder, daß diese Verhältnisse eine kaum übersehbare Vielgestaltigkeit der jeweiligen Behandlungsmethoden und Medikamente auf den Plan gerufen haben, bis in den letzten Jahren auch diese Mannigfaltigkeit auf einige wenige dominierende Therapeutika eingeengt wurde. Manch einer glaubte darin die Auswirkung eines geläufigen gesetzmäßigen Vorganges erblicken zu sollen, der meist einzutreten pflegt, wenn „das Spezifikum" gefunden zu sein scheint,

[1]) Sonderdruck aus der M. m. W., 1925, Nr. 43, S. 1838—1840.

und gab sich zufrieden. So hat in zunehmendem Maße das Emetin mit seinen Verbindungen diesen Herrscherplatz für sich beansprucht und namentlich in der von England und den U.S.A. beherrschten Welt und Literatur behauptet. Und doch mehren sich gerade aus diesem Lager die Stimmen der Unzufriedenheit mit der Autokratie des Emetins und seiner beiden Hauptstützen, dem Jod und Bismut. Willmore (R. Soc. Trop. Med., 15. 3. 23, Bd. 17) klagt: Emetin und Emetin-Jodide haben den Erwartungen nicht entsprochen; in hartnäckigen Fällen — und das seien gerade zumeist diejenigen, welche sich in klinische Behandlung draußen und in der Heimat begeben — their actions appear to be positively harmful: provocativ! Emetin sei bisher als parasitotrop angesehen worden; wir wüßten aber jetzt, daß die Mitarbeit (der Körperzellen) des Wirtes zur Erreichung des amöbiziden Erfolges unerläßlich sei. W. stellt die richtige Überlegung an, ob denn nicht überhaupt alle diese oral und parenteral gegebenen Medikamente verändert oder brauchbar werden, ehe sie am Erfolgsorgan angelangt sind. Von einem sicheren Mittel gegen die Amöbiasis sei daher zu verlangen, daß es gleich gut oral und rektal gegeben werden könne.

Wer nun, wie wohl die große Mehrzahl von Ihnen, meine Herren, der Entwicklung der Yatrentherapie in diesen letzten 5 Jahren gefolgt ist, der wird die feste Überzeugung gewonnen haben, daß im Yatren diese Forderungen restlos erfüllt sind.

Dieses seit 1922 von den Behringwerken Marburg hergestellte Präparat ist ein Oxychinolinderivat und ist durch eine lange Kette von Versuchen an Bakterien, Protozoen, am Tier und am Menschen derart eingestellt, daß ihm folgende Vorzüge für die Anwendung in der humanen und veterinären Medizin eigen sind:

„Yatren 105 puriss" ist eine Jodoxychinolinsulfosäure mit Natriumbikarbonatzusatz; es ist ein besonders auf den Magen- und Darmkanal eingestelltes, gut verträgliches Yatren. Als ein so gut wie geruch- und geschmackloses Pulver ist es in trockenem Zustande unbegrenzt haltbar, kalt bis zu 4%, angewärmt bis zu 10% in Wasser löslich, und darf nicht über 75° C erhitzt werden; es ist also nicht durch Kochen sterilisierbar, jedoch auch nicht sterilisierbedürftig, da selbst ein kräftiges Desinfiziens und Bakterizidum.

Sein großer, bisher von keinem anderen synthetischen Körper erreichter Wert beruht auf seiner exakten Dosierbarkeit, die Gewebe nicht schädigt, eine sehr prompte vorübergehende Leukozytenvermehrung bewirkt und niemals Jodismus oder Anaphylaxie setzt und bei großer therapeutischer Breite keine Kumulativwirkung zeigt.

Wachsen nun schon die therapeutischen Verwendungsmöglichkeiten des reinen Yatren beinahe mit jeder weiteren Veröffentlichung, so eröffnen sich

seiner Anwendung in Verbindung mit Proteinen, Vakzinen, Lipoiden mindestens ebenso weite Aussichten; doch darüber reden wir heute nicht.

Seinen Siegeszug hat Yatren puriss. aber, abgesehen von der wiederum in Deutschland inaugurierten Reizkörpertherapie, vor allem seiner Verwendung in der Therapie der Amöbiasis zu verdanken.

Durch die tatkräftige Arbeit der deutschen Tropenmediziner wurde für die Verbreitung des Yatren 105 in allen Amöbenruhrländern Sorge getragen, welche bereits eine sehr umfangreiche Literatur gezeitigt hat, deren wertvolle Beiträge aus allen von der Amöbenruhr heimgesuchten Ländern stammen.

In Deutschland sind es, außer den Hamburger Forschern Mühlens, Menk und Nocht, Olpp und Huppenbauer vom Tübinger Tropeninstitut, Ruge-Dresden, Laube-Wien, Hillebrecht-Hersfeld, Jacoby-Herzberge (Berlin), Bach-Bonn.

In Holland und Kol.: Kuenen, Rodenwaldt, de Langen, Lichtenstein, Heinemann, Travaglino, Bax.

In China: Birt, Reiß, Keßler, Kessel, Willner.

In Japan: Katsurada, Hirayama.

In Südamerika: Silva Mello, de Souza Lopes, da Cunha, Moraes Souza.

In Belgien: Broden.

Im Britischen Reich: Acton und Knowles, Manson-Bahr, Gordon, Kop.

Aus diesen eingehenden Arbeiten lassen sich für Technik und Dosierung folgende einheitliche Vorschriften gewinnen, welche sich mit der originalen Hamburger Vorschrift decken:

Yatren wird entweder rektal nach voraufgegangenem Reinigungseinlauf in 2½%iger warmer wässeriger Lösung von 200 bis 500 ccm, am besten in großer Stempelspritze oder mittels Irrigator und langem Katheter zur Vermeidung des Ampullentenesmus dem Kranken in Rechtsseitenlage eingegossen. als Verweilklysma solange als möglich, oder ganz, gehalten, und diese Gabe 8—14 Tage lang wiederholt, u. U. nach 7tägiger Pause eine zweite Kur von 8 Tagen; oder oral in Gaben von zwei- bis dreimal täglich 1,0 g verabreicht, wozu sich die Pillen von 0,25 g und Oblatenkapseln zu 0,5 g am besten eignen. Auch diese Methode verlangt 8—14 Tage lang Fortsetzung und etwaige Wiederholung nach einer Pause von 7 Tagen nach mikroskopischer Kontrolle.

Während die rektale Anwendungsweise die klinischen Symptome der vorwiegend oder ausschließlich tiefersitzenden Erkrankungen oft geradezu schlagartig günstig beeinflußt und sich für Magenempfindliche, wenigstens in den ersten 2 Tagen, mit hervor-

ragendem Erfolge empfiehlt, auch mit den unangenehmen Tenesmen meist prompt aufräumt, neigt die orale Methode wohl zu etwas reichlicheren, jedoch nicht unerwünschten, schmerzlosen Diarrhöen und eignet sich besonders für die höher sitzenden Formen, sowie für die mit Flagellaten oder bakteriellen oder mit Helminthen vergesellschafteten Formen, indem dadurch den nicht seltenen Sekundärerkrankungen ein Riegel vorgeschoben wird. Beide Methoden, besonders aber die orale, verlangen von seiten des Kranken wenig Anstrengung und das denkbar geringste Maß von Zeitaufwand, keine Berufsstörung; für die Kinderpraxis kommt noch der Vorzug des Fehlens irgend welchen lästigen Geschmacks dazu.

Komplikationen der Amöbiasis, wie die Hepatitis, Bronchitis, Zystitis, Iritis, aber auch sehr viele ihrer Begleiterscheinungen, wie Paratyphus, Typhus, Tuberkulose des Darmes, andere bakterielle Sekundärinfektionen des Darmes und seiner Nachbarschaft, denen bei und nach Amöbiasis so viel Kranke anheimfallen (z. B. Sprue), werden durchweg günstig beeinflußt, während ein großer Teil der begleitenden anderen Protozoenerkrankungen, besonders Flagellateninfektionen, mindestens vorübergehend zurückgedrängt erscheinen. Wieder andere zufällige Begleitumstände, wie Basedow, Gravidität, Biermersche Krankheit u. a., erlitten keinerlei ungünstige Beeinflussung durch eine in die Länge gezogene Yatrentherapie, dank der sehr großen therapeutischen Breite des Yatren.

Wenn auch in neuerer Zeit die Berichte sich mehren, welche darauf hinweisen, daß die akute Amöbenruhr mindestens ebensogut zu beeinflussen ist wie die chronische (Kessel und Willner), so bleibt doch das Hauptanwendungsgebiet die von keiner der bisherigen noch so fein ausgeklügelten anderweitigen Therapien in auch nur annähernd so befriedigender Weise zu beeinflussende und zu heilende chronische Form der Amöbiasis, ohne und mit Komplikationen, also gerade diejenige Form, welche Mühlens mit Recht als die Crux des Tropenarztes bezeichnet.

Allgemein hervorgehoben wird die meist schon der Eröffnung der Behandlung folgende, oft geradezu frappante subjektive und klinische Besserung am 1. oder 2. Tag, man möchte geradezu sagen: umgekehrt proportional der Schwere des Falles; der prompte Umschlag des Stuhles nach Zahl und Beschaffenheit; der Wegfall der Tenesmen; die entscheidende Änderung des ganzen Krankheitsverlaufes überhaupt im Urteil von sehr erfahrenen Beobachtern aus Amöbenländern; die weitgehende Dauerhaftigkeit des Erfolges,

die weit größer ist als mit irgend einer anderen bisherigen Methode und den Kranken auch nach Provokationen viel weniger labil zeigt; das außerordentlich rasche Verschwinden der Amöben jeden Stadiums aus dem Stuhl; die dauerhafte Vernichtung der Zysten auch bei monatelanger exakter Kontrolle (Militärhospital); der Wegfall des Unterleibsgefühles und der Leibbinde; die prompte Wirkung auch ganz geringer, ungenügender Gaben in Notfällen (z. B. 1,5 g nur an einem Tag!); die gute Verträglichkeit des Yatren gegen andere gleichzeitige oder unmittelbar voraufgehend gereichte Medikationen, wie Emetin, Rizinus, Salina, Cardiaca usw.; das Fehlen jeglicher Toxizität dank der großen therapeutischen Breite des Yatren (bis zu 9,0 pro die); das Fehlen irgend welcher kumulativen Wirkung; das Fehlen einer Belästigung des Magens; die sofortige Möglichkeit der Kosterweiterung unter Yatrenbehandlung im Sinne einer abwechslungsreichen, leichten, nicht ängstlichen, aber auch nicht hochgestellten Diät (1500—1800 Kal.); die Leichtigkeit der Handhabung, besonders der oralen Methode, auch durch Laien, auf Reisen, in der Fernbehandlung; der Wegfall von Hospitalkuren; die Unabhängigkeit von Spritze und Sterilität, wie beim Emetin, beim Fehlen schmerzhafter Infiltrationen und der Intoxikationsgefahr durch die Kumulativwirkung des Emetins; die vorzügliche Eignung in der Kinderpraxis; der Wegfall der chirurgischen Behandlung; die vollständige Ungefährlichkeit der Anwendung auch in klinisch mangelhaft untersuchten Fällen oder bei diagnostischem Irrtum.

Die Verwendung des Yatren 105 ging ursprünglich durchaus nicht auf Verdrängung seiner Vorläufer in der Behandlung der Amöbenruhr aus; seiner pharmazeutischen Entstehungsgeschichte entsprechend war es als reines Desinfiziens des Darmrohres gedacht. So gingen Mühlens und Menk auch von der Idee der direkten lokalen Vernichtung der Amöben aus, überzeugten sich jedoch bald, daß Yatren selbst nur geringe direkte Wirkung auf die Amöben selbst ausübe. Ihre vorsichtigen und zurückhaltenden Ausblicke sind nun aber in vollem Maße bestätigt worden an einem geographisch wie klinisch außerordentlich verschiedenen Material, obwohl in der Frage der Wirkungsweise selbst noch keine endgültigen Resultate erzielt worden sind. Wissen wir denn heute aber vielleicht vom Emetin oder Antimon oder gar Chinin absolut Zuverlässiges über deren Wirkungsweise? und wenden sie doch alle drei mit scharfer Indikationsstellung an.

Jedenfalls stimmen sämtliche Beobachter darin überein, daß

der Yatrenanwendung ein bisher nie gesehenes, rasches Verschwinden der vegetativen und Dauerformen folgt, und daß es also gelingt, Zystenträger zu vermeiden, wenn es in frischen oder frisch rückfälligen Stadien gegeben wird, und daß es Zystenträger sterilisiert. Was mehr wollen wir von einer Therapie verlangen?

Darüber hinaus aber leistet es infolge seiner direkt bakteriziden Eigenschaft durch Abtötung einer Reihe von sekundär möglichen Darminfektionen hervorragende Prophylaxe.

Und letztlich wirkt es als Schwellenreizmittel in noch nicht vollständig aufgeklärter Weise, zum mindesten aber im Sinne starker Leukozytenmobilisation am Orte der Erkrankung.

Mit dem Yatren 105 ist uns also das seit langem gesuchte Heilmittel gegen die akute und besonders auch die chronische Amöbenruhr in die Hand gegeben, welches mit der denkbar einfachsten Handhabung völlige Ungiftigkeit, sichere Wirkung und Dauererfolge gewährleistet.

Wir möchten uns der Hoffnung hingeben, daß auch diese Tagung hier noch weitere Teile der Welt einschließlich der gemäßigten Zonen, die doch die Hauptmasse der chronisch amöbenkranken Rückkehrer aufzunehmen haben, mit den Segnungen dieses einzig dastehenden Yatren 105 bekannt machen mögen. Uns erfüllt die Befriedigung, daß es wieder deutsche Forschung und deutsche Arbeit sind, welche der Welt diesen unschätzbaren Fund übermitteln, und dies ausgerechnet zu einer Zeit, wo allen anderen, außer uns, die ganze Welt zu praktischen Versuchen offenstand, während die im letzten Jahrzehnt rasch aufblühende deutsche Tropenmedizin bis auf wenige an den Fingern zu zählende Außenposten in die materiell und ideell belagerte Heimat eingezwängt war, und noch ist.

Wir Deutschen können anlagegemäß nicht anders, als wissenschaftlich gut beobachten, scharf und folgerichtig denken und handeln, auch wenn uns lange Zeit hindurch der Prüfstein des großen Materials entzogen wird. Das hat auch die Erfindung des „Bayer 205“ erneut und klar wieder bewiesen.

Mit dem „Germanin“ Hand in Hand pocht das „Yatren 105“ an die Tür des wissenschaftlichen und politischen Gewissens derer, die uns den Zutritt in unsere früheren, über alle Zweifel ehrlich erworbenen und reinlich verwalteten tropischen Arbeitsgebiete immer noch verweigern zu dürfen glauben.

Diskussionsbemerkungen siehe am Schluß des nächsten Vortrags.

Über Antidysten.

Von
Sanitätsrat Dr. **Köhler**, Eisenach.

Meine Herren! Mein mehrmonatlicher Aufenthalt im Frühling dieses Jahres in Venezuela nach 20jähriger Abwesenheit, und der Umstand, daß ich wegen Dysenterie, sowohl akuter wie chronischer, vielfach konsultiert wurde, sind die Veranlassung, daß ich mir erlaube, Ihnen in kurzen Worten über meine mehr als 30jährigen Erfahrungen sowohl in den Tropen wie in Deutschland bei der Behandlung von Dysenterien, sowohl Bazillen- wie Amöbendysenterie, mit tropischen Pflanzenprodukten zu berichten. Die Drogen, um die es sich hier handelt, sind:

1. Cort. Simarubae, 2. Cort. Granati, 3. Lignum Campechianum.

Während die Eingeborenen in Westindien und Südamerika diese Drogen schon von altersher zu Heilzwecken bei Darmkrankheiten verwandten, konnten sie in Europa doch nie festen Fuß fassen. Schon im 18. und 19. Jahrhundert tauchte die Simaruba in Europa auf, geriet aber immer bald in Vergessenheit, wohl weil man sich in den Erwartungen, die man anfangs in die Heilkraft der Droge setzte, getäuscht sah. Erst als es gelungen war, den Drogen eine Form zu geben, die es ermöglichte, stets über ein gleichbleibendes, wirksames Präparat zu verfügen, haben dieselben allmählich immer mehr Eingang bei uns gefunden. Diese Aufgabe glaube ich nach langjährigen Versuchen in dem Antidysten gelöst zu haben, welches eine Zusammensetzung der eingangs erwähnten Drogen, also Cort. Simarubae, Cort. Granati und Lignum Campechianum, in Form eines Fluidextraktes ist, welches jetzt seit Jahren fabrikmäßig hergestellt wird.

Anfangs fand das Antidysten seine Verwendung nur bei Dysenterien, allmählich aber erweiterte sich sein Indikationskreis, und auf Grund zahlreicher Krankheitsgeschichten läßt sich der Nach-

weis erbringen, daß das Antidysten bei Fleisch-, Fisch- und Muschelvergiftungen von gleicher Heilwirkung ist wie bei den erstgenannten Krankheiten. Auf Grund empirischer Kenntnisse wurde das Antidysten zusammengesetzt, und meine Vermutungen, daß bei dem Antidysten nicht bloß seine adstringierende Wirkung in Betracht käme, sondern der Angriffspunkt des Medikaments im Gebiet des Nervensystems liegen müsse, und daß dem Antidysten eine allgemein gefäßverengernde Wirkung zugesprochen werden müsse, fanden neuerdings, wenigstens auf die Simaruba, ihre wissenschaftliche Bestätigung in einer Arbeit über Antidysten, die ein früherer Assistent von mir, Dr. Krogmann, auf meine Veranlassung in dem Pharmakologischen Institut von Professor Kionka in Jena machte. Meine Vermutung, daß eine gefäßverengernde Wirkung dem Antidysten zuzuschreiben sei, gründete sich darauf, daß gewöhnlich schon nach den ersten Dosen das Blut in den Stühlen verschwand, und daß das Antidysten den Sympathikus beeinflussen müsse darauf, daß ebenfalls schon nach Verabreichung weniger Dosen Antidysten die Zahl der Stühle abnahm und der Charakter der Stühle günstig beeinflußt wurde.

Gebrauchsanweisung. Bei der Anwendung von Antidysten kann man ganz von Abführmitteln und Reinigungsklystieren absehen. Man gibt Erwachsenen alle 12 Stunden einen Eßlöffel Antidysten, Kindern je nach dem Alter einen Tee- bis Dessertlöffel. In Fällen, wo das Antidysten nicht vertragen wird, sei es aus Idiosynkrasie gegen Gerbstoffe oder weil der Magen so geschwächt ist, daß er kaum noch die einfachste flüssige Nahrung aufnimmt, kann das Antidysten mit gleichem Erfolge in Form von Bleibeklistieren verwendet werden, indem ein Eßlöffel Antidysten mit 2 Eßlöffeln Haferschleim oder ähnlichem Vehikel vermischt wird, bei Kindern selbstverständlich in entsprechend kleineren Quanten. Verbleibt das Klistier 10—15 Minuten im Darm, so genügt diese Zeit zur Erzielung eines gleich günstigen Resultates wie bei der Verabreichung per os.

Diät. Hinsichtlich der Diät ist nicht viel zu sagen, sie entspricht der bei Magen- und Darmerkrankungen üblichen. Das einzige, was strikte zu vermeiden ist, ist Rotwein und Heidelbeersaft. Stets haben diese Getränke eine Verlangsamung des Heilungsprozesses im Gefolge gehabt, höchstwahrscheinlich spielen die verschiedenen Tanningehalte hierbei eine Rolle. Alkohol als solcher ist nicht kontraindiziert, im Gegenteil hat bei größeren Schwäche-

zuständen Kognak oder Rum mit abgekochtem Wasser stets günstig gewirkt.

Bei strenger Befolgung dieser Vorschriften ist immer ein günstiges Resultat erzielt worden. So berichtet Dr. Karl Justi, Hongkong, über seine Erfahrungen mit Antidysten — er nennt es „die Köhlerschen Extrakte" — in der Münchner medizinischen Wochenschrift vom 8. April 1913, H. 14, von 46 aufeinanderfolgenden mittelschweren und schweren Ruhrfällen: „In 7 akuten Fällen war schon nach der ersten Gabe der Durchfall sistiert und der nächste Stuhlgang gebunden. Am erstaunlichsten waren die Resultate bei den chronischen Bazillenruhrkranken. Patienten, die wochenlang und Monate Durchfälle gehabt hatten, wurden innerhalb weniger Tage geheilt."

Eine im Jahre 1920 in einer Ortschaft bei Eisenach ausgebrochene Ruhrepidemie, die von einem aus französischer Gefangenschaft heimkehrenden Soldaten eingeschleppt war, und als deren Krankheitserreger der Shiga-Kruse-Bazillus festgestellt wurde, war in kürzester Zeit völlig zum Stehen gebracht.

Eine weitere große Anzahl von Krankengeschichten seitens der verschiedensten Ärzten, die Dysenterien und andere Darmerkrankungen mit Antidysten behandelten, weisen dieselben günstigen Resultate auf.

Völlig wirkungslos verhält sich das Antidysten bei Darmtuberkulose.

Rezidive wurden verhältnismäßig wenig beobachtet und sofort dann durch Antidysten koupiert.

Verlauf. Der Heilungsverlauf nimmt in fast allen Fällen einen gleichen typischen Charakter an. Zuerst verschwindet das Blut in den Stühlen, und damit der penetrante Geruch, und die Anzahl der Stühle verringert sich, dann nehmen die wäßrigen Stühle eine breiige Form an, die schließlich in feste, normale Form übergeht. Eine stopfende Wirkung kommt dem Antidysten nicht zu.

Wenn infolge dieser Mitteilungen weitere Kreise von Ärzten dem Antidysten ihre Aufmerksamkeit schenken würden, so bin ich überzeugt, daß meine Hoffnung, die ich im Jahre 1913 in der Medizinischen Gesellschaft zu Jena am Schlusse meines Vortrages über Dysenterie aussprach, nämlich daß mit der Zeit das Antidysten bei Dysenterien dieselbe Rolle spielen würde wie das Chinin bei der Malaria, in Erfüllung gehen könnte.

Diskussion zu den beiden letzten Vorträgen.

Ziemann: Ich habe das Emetin in den letzten Jahren bei Amöbenruhrtherapie ganz aufgegeben wegen der manchmal eintretenden erheblichen Emetin-Kachexie. Yatren habe ich bei Balantidienruhr mit scheinbarem Erfolg angewandt (vgl. meine Arbeit in der Festschrift) und bisher nur in einigen Fällen von Amöbenruhr mit gutem Erfolge. Dagegen übe ich seit vielen Jahren eine von mir ausgearbeite Methode der kombinierten Anwendung von Karlsbader Salz und Bismutum subnitric. aus, die sich auch im Weltkriege geradezu glänzend sowohl im Westen wie auch in Syrien-Palästina in vielen Tausenden von Fällen bewährt hat. Das Prinzip ist, zunächst durch Ol. Ricini den Darm kräftig zu evakuieren. Dann gibt man am anderen Morgen 1 Teelöffel Karlsbader Salz auf 1 Glas warmen Wassers. Im Laufe des Tages dann 6—8 g Bismutum subnitric., verteilt auf den Tag (bei Erwachsenen), am Abend wieder Karlsbader Salz und so weiter auch an den folgenden Tagen. Das Prinzip ist, daß durch das Karlsbader Salz die Zysten in vegetative Formen, die erst dann beeinflußbar sind, verwandelt werden, ferner, daß das Karlsbader Salz eine aktive (zu Heilung führende) Hyperämie im Sinne Biers bedingt, und daß das Bismut. subnitric. tötend auf die Amöben wirkt und einen kolloidalen Überzug der Amöbengeschwüre bedingt, welcher schützend gegen die reizenden Darmingesta wirkt. Schon am Ende des zweiten, wohl immer am dritten Tage, sind bei frischen Fällen die blutigen Stühle verschwunden. Bettruhe und flüssige Diät sind natürlich selbstverständlich. Man muß bei dieser Therapie zwei bis höchstens drei dünnbreiige Stühle erzielen. Tritt Neigung zu Verstopfung ein, geben wir weniger Bismut und mehr Karlsbader Salz, bei Diarrhöe mehr Bismut, weniger Karlsbader Salz und so etwa 7—14 Tage fortgefahren, bei allmählich fallenden Bismutdosen.

Es war also eine streng individualisierende Methode, die den Patienten sowohl wie dem Pflegepersonal bald eingehämmert war. Daher die Möglichkeit dieser Anwendung in Massenbetrieben, selbst im Kriege. Vgl. Näheres in meiner betreffenden Arbeit in der D. m. W., 1924.

Diese so äußerst einfache und billige Methode wird jetzt von einigen Ärzten unter Anwendung von Kontrollen mit Yatrentherapie im Auslande wieder erprobt. Ich hoffe darüber nach einiger Zeit wieder berichten zu können. Die Anwesenden, die dazu in der Lage, bitte ich dringend, ebenfalls im Interesse der Sache derartige vergleichende Untersuchungen anzustellen.

Bach: Im Sommer dieses Jahres beobachtete ich in Bonn einen seit 27 Jahren bestehenden, bisher nicht erkannten und nicht spezifisch behandelten Fall chronischer Amöbenruhr, der wegen Verdachtes auf Darmtumor vor einigen Jahren bereits operiert, jetzt wieder zur Operation kommen sollte (Erkrankung 1898 in Alabama zugezogen). Stuhluntersuchung des körperlich und nervös vollständig heruntergekommenen Kranken ergab zahlreich Minutaformen und Zysten der Ent. histolytica. Yatrenbehandlung beseitigte prompt Amöben und Zysten und führte in kurzer Zeit zum Verschwinden aller Darm- und Allgemeinerscheinungen und zur vollständigen Wiederkehr körperlicher Leistungsfähigkeit. In epidemiologischer Hinsicht ist bemerkenswert, daß die Ehefrau, die niemals im Auslande gewesen war, ebenfalls mit Histolytica in-

fiziert war. Eine Familieninfektion mit Ent. histolytica wurde bereits im Frühjahr dieses Jahres ebenfalls in Bonn beobachtet. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß sich bei uns noch manche Fälle unklarer Darmerkrankungen als Ruhramöbeninfektionen erweisen werden, wenn bei uns mehr an die Möglichkeit des Vorkommens von Amöbenruhr gedacht würde. Auffallend in dieser Hinsicht ist, daß nach meinen Untersuchungen in Bonn von im wesentlichen darmgesunden Personen in 6,5% bei Erwachsenen, in 1,4% bei Jugendlichen Histolyticazysten nachgewiesen werden konnten.

Werner: Wenn man eine lange Reihe von Jahren der Dysenterietherapie überblickt, so wird man etwas skeptisch gegenüber der Empfehlung neuer Spezifika der Dysenterietherapie. Wir haben früher die Simaruba, später das Emetin als Spezifikum betrachtet, bis wir uns überzeugen mußten, daß die Zysten bestehen blieben. Es ist bei allen diesen Erfahrungen auch zu berücksichtigen, daß bei ambulanten chronisch Dysenteriekranken schon die Bettruhe und Diät, die in klinischer Behandlung angeordnet werden, genügen, um die klinischen Erscheinungen und die Amöben zum Verschwinden zu bringen. Ich habe im Laufe der letzten Jahre 6 Fälle von Amöbendysenterie mit Zystenbefund mit Yatren teils per os, teils per Klysma behandelt und habe das Verschwinden der Zysten feststellen können, bei gleichzeitiger Besserung der klinischen Erscheinungen.

V. Schilling: Ich möchte einige prinzipielle klinisch-therapeutische Bemerkungen zur Frage der „spezifischen“ oder „unspezifischen“ Wirksamkeit dieser neuen Heilmittel machen, die schlagwortartig vielfach in der Diskussion über Chinin, Germanin und Yatren hier aufgetaucht ist. Für die unspezifische Wirkung wird dabei das Fehlen sichtbarer Einwirkung auf den Erreger und die gewaltige Reaktion der Abwehrapparate des Körpers durch sie (Leukozytose, retikulo-endotheliales System usw.) angeführt. Diese Beweise halte ich nicht für stichhaltig. Roehl u. a. haben hier auf eine biologische Beeinflussung des Erregers mit Recht hingewiesen, die morphologisch weder durch Bewegungsstörung noch durch Degeneration der Struktur erkennbar zu sein braucht bzw. nur sehr schwer sicher feststellbar ist. Andererseits ist mir durch hämatologische Studien sehr gut bekannt, daß eine scheinbare „leukozytotaktische“ oder „monozytäre“ Reaktion bei allen Krankheiten erfolgt, sobald der hemmende Einfluß der Infektion bzw. Intoxikation vermindert oder gebrochen wird. Die „unspezifischen“ körperlichen Reaktionen, auf die sich die Autoren als Zeichen unspezifischer Angriffsweise der Pharmaka berufen, können also automatisch einsetzen, sobald der Erreger biologisch auch nur wenig geschädigt wird und damit der leidende Abwehrapparat die Oberhand gewinnt. Der von Roehl gebrauchte Ausdruck „Harpunierung“ des Erregers ist selbstverständlich als „spezifische“ Wirkung im klinischen Sinne zu verstehen, wenn man bedenkt, daß Chinin, Germanin und Yatren doch nur auf sehr bestimmte Erregergruppen wirken, während eine „unspezifische“ Leistungssteigerung durch eine fast unbegrenzte Menge von geeigneten Pharmazis (Proteine usw.) leicht erzielt werden kann. Obgleich also die Überwindung des Krankheitsprozesses, wie stets, durch den unspezifischen körperlichen Apparat geschieht, ging der Anstoß dazu wahrscheinlich von einer spezifischen Schwächung der Erreger aus.

Dr. Zschucke: Ich möchte zu Yatren 105 bemerken, daß von meinen zentralamerikanischen Patienten Einläufe mit der 2½%igen Lösung oft nicht toleriert wurden und daß ich daher zur Applikation 1%iger Lösungen übergegangen bin mit sehr gutem klinischen, mikroskopisch kontrollierten Effekt.

Mit dem für intravenöse Einverleibung bestimmten Kombinationspräparat von Yatren und Emetin, dem Emetren, habe ich keine guten Erfolge erzielt, vielleicht deshalb, weil das Mittel nur so selten gegeben werden darf, daß zum mindesten die Emetingabe zu klein ist.

Plehn: Wir haben auf meiner Abteilung im Urban in Normaljahren 1—1½ Dutzend echter Dysenterien zu behandeln; z. T. sehr schwer. Nie Amöbenenteritis; auch Shiga-Kruse wird nicht gefunden; allenfalls in einzelnen Fällen Y. Die Wirkung des Köhlerschen Mittels wurde von mir in diesem Sommer bei etwa 1 Dutzend z. T. sehr schweren Fällen versucht, und ich muß sagen, mit ausgezeichnetem Erfolg. In einer Beziehung ist das Mittel aber noch verbesserungsbedürftig: es hat einen sehr üblen Geschmack; wohl auf Grund seines Gehaltes an Granatwurzel. Hier muß die Fabrikation noch Abhilfe schaffen; am besten durch Verwendung von Kapseln.

Mühlens: Herr Huppenbauer hat die wesentlichsten Vorzüge der Yatrenbehandlung bei der Amöbenruhr hinreichend hervorgehoben. Auch nach unseren nunmehr fast 5jährigen Erfahrungen erfüllt das „Yatren 105" in der Tat die an ein hochwertiges Medikament zu stellenden Forderungen geringster bzw. fehlender Toxizität sowie fehlender kumulativer Wirkung bei gleichzeitiger größtmöglichster therapeutischer Wirksamkeit, sowie auch die von Huppenbauer zitierte Forderung Willmores, daß es gleichzeitig rektal und per os gegeben werden kann.

Dabei möchte ich noch einen für den Erfolg der Behandlung außerordentlich wichtigen Punkt hervorheben: die Behandlungsmethode darf nicht schematisiert, sondern muß stets individualisiert werden. Manche Mißerfolge erklären sich zweifellos durch falsche Anwendungsart, einige auch durch das gleichzeitige Vorhandensein von Komplikationen. Für die rektoskopisch nachweisbaren Geschwüre ist die Einlaufbehandlung und für die höher sitzenden Prozesse die interne Anwendung indiziert. Häufig müssen auch beide Methoden gleichzeitig angewendet werden. Bei starken Durchfällen sind die Oblaten der Pillenbehandlung vorzuziehen, weil die keratinierten Pillen eventuell zu schnell und ungelöst den Darm passieren können.

Wir konnten unter den bis heute in unserem Krankenhaus behandelten etwa 40 Amöbenruhrfällen unter strengster Kontrolle durch Provokation mit Karlsbader Salz nur bei rund einem Drittel der Patienten Rezidive bzw. Wiederauftreten der Amöben oder Zysten ohne klinische Erscheinungen feststellen; also ein wesentlich besseres Resultat erzielen als früher bei der Emetinbehandlung, mit der bekanntlich oft mehr als 50—80% Rezidive bei chronischer Amöbenruhr zu verzeichnen sind.

Das meist schnelle Verschwinden der vegetativen und Dauerformen aus den Entleerungen nach Yatrenanwendung wird von fast allen Berichterstattern besonders hervorgehoben; es ist oft geradezu verblüffend und für die Bekämpfung der Amöbenruhr außerordentlich wichtig.

Als besonders dankbares Anwendungsgebiet möchte ich noch die

Amöbenruhr der Kinder, selbst der Säuglinge, hervorheben, die oft nicht als solche erkannt wird und offenbar viel mehr verbreitet ist, als bisher angenommen wurde. Ich konnte mich hiervon in Peru, Chile und auch Nordargentinien überzeugen. Ebenda erzielte ich auch bzw. sah ich glänzende Resultate sogar bei der Behandlung der Säuglingsdysenterie mit kleinen Yatrendosen.

Weiterhin haben wir und andere auch eine ganze Anzahl hartnäckigster Fälle von sogenannter „Colitis ulcerosa" ohne Amöben mit Yatreneinläufen prompt heilen können.

Einige bemerkenswerte Erfolge erzielte ich auch in letzter Zeit bei spastischen Obstipationen nach Dysenterie, teils mit, teils ohne Amöbennachweis. Ich habe hierüber in Nr. 10 des Archivs für Schiffs- und Tropenhygiene, 1925, ausführlicher berichtet. Die Yatrenbehandlung vermochte die Darmtätigkeit wieder völlig normal zu gestalten, so insbesondere auch in einem Falle, der wegen seiner Darmspasmen zur Operation (Anus praeter) aus Südbrasilien nach Hause geschickt war. Die Operation erwies sich nach Yatrenbehandlung als unnötig.

Erwähnenswert sind ferner die in unserer Krankenabteilung und auch von anderer Seite bestätigten Erfolge der internen Yatrenbehandlung bei Bazillenruhr.

Und endlich möchte ich noch auf drei von Rodenwaldt erwähnte Heilungen bei schwerer Balantidiuminfektion sowie auf die mir kürzlich mitgeteilten ähnlichen Erfolge bei Balantidium aus Finnland hinweisen.

Wenn mein Mitarbeiter Menk und ich in unserer ersten Publikation im Jahre 1921 das Yatren als „Adjuvans" für die Amöbenruhrtherapie glaubten vorschlagen zu dürfen, so können wir nach den heute vorliegenden übereinstimmenden Bestätigungen von besten Amöbenruhrkennern aller Länder einen Schritt weiter gehen und mit diesen die Behandlung der Amöbenruhr mit „Yatren 105" als die zur Zeit beste und sicherste Methode bezeichnen, die vor allem bei der chronischen Amöbenruhr, jener Crux aller Tropenärzte, selbst dem Emetin und dem Emetin-Wismutjodid bei weitem überlegen ist.

Fleischer: Herr Prof. Mühlens regte eben an, daß er infolge seiner Erfahrungen in Süd-Amerika auch Yatrenbehandlung von ruhrkranken Säuglingen per os empfehlen würde. Wie mir vorigen Sommer (1924) in Labang auf Pulo Weh (Insel an der Nordküste von Sumatra) von einem holländischen Arzt mitgeteilt wurde, bediente er sich bereits dieser Therapie seit einiger Zeit mit bestem Erfolge.

Huppenbauer (Schlußwort): Mit Adstringentien, wie Uzara, Antidysten (Köhler) usw., ist Yatren nicht vergleichbar, da es nicht zur symptomatischen, sondern zur kausalen Therapie dient; wir wollen nicht nur klinisch heilen, sondern absolut sterilisieren.

Auch die Rückfälle (Mühlens) bis zu einem Drittel der mit einer Kur behandelten Fälle sind anders zu bewerten als die klinischen Rückfälle bei anderen Therapien, da sie zum großen Teil nicht einmal klinische, sondern nur mikroskopische sind.

Ob die Ziemannsche Karlsbaderkur, welche bei 2—3 und mehr Stühlen täglich eine Heilhyperämie des Darmes im Auge hat, sich in Massenbehandlungen bei frischer, oder frisch rückfälliger oder chronischer Amöbenruhr dem

Yatren gleichwertig erweisen wird, muß abgewartet werden. Yatren hat neben dieser auch von ihm erzeugten Hyperämie eben noch desinfizierende und tiefenwirkende Eigenschaften, von seinen spezifischen ganz zu schweigen. Ich schließe mich Victor Schillings Auffassung von der weitgehend spezifischen Wirkung des Yatren auch bei anscheinend unspezifischen Wirkungen an, wofür ja auch die Leukozytose spricht.

Daß 2½%ige Einläufe nicht toleriert wurden (Zschucke), ist in der Literatur ab und zu berichtet. Nach meinen eigenen Erfahrungen werden diese sofort ertragen, wenn sie nicht, wie leider meist bei der rektalen Applikation, mit dem Irrigatoransatz einfach in die Ampulle gespritzt, sondern, wie von uns bereits von Anfang an vorgeschlagen, mittels dünnem Darmrohr oder weitem, langem Katheter unter Vermeidung des Ampullenreizes höher hinauf deponiert wird. Im übrigen kommt es bei der riesigen Resorptionsfläche des Dickdarmes nicht auf mehr oder weniger prozentual konzentrierte Lösungen, sondern auf die absolute Menge Yatren an: statt 2,5 g in 100 ccm Wasser in die Ampulle gebe man 2,5 g in 400 ccm höher hinauf (= 0,6%ig).

Die Mitteilungen Bachs über Amoebiasis nostras verdienen das allerhöchste Interesse der heimatlichen Klinik, wofür Ruges verdienstvolle klare gedrängte Zusammenstellung über die Amöbenruhr in Heft 4 der Behringwerk-Mitteilungen gerade recht kommt.

Daß mit Yatren sehr schön individualisiert werden kann (Mühlens), haben die Hamburger Inauguranten von Anfang an hervorgehoben; dies gilt besonders für die Kinderpraxis, wovon eine unserer Missionsschwestern draußen glänzende Erfolge berichtet.

Nach dem heutigen Stand muß ich mich Mühlens voll und ganz anschließen in der Auffassung von Yatren als dem zur Zeit besten Therapeutikum bei Amöbenruhr jeder Form.

(Aus dem Hygienischen Institut der Technischen Hochschule Dresden, Direktor: Prof. Dr. Ph. Kuhn.)

Über Geißeldarstellung bei Mikroorganismen im Dunkelfeld, mit Lichtbildern, mikrokinematographischen Demonstrationen von Infusorien, Trypanosomen und Bakterien, sowie Lebendvorführung begeißelter Proteusbazillen.[1])

Von

Dr. med. vet. **Franz Neumann,** Dresden.

Mit 9 Abbildungen im Text.

Während die Sichtbarmachung von Geißeln und Wimpern bei den Flagellaten und Infusorien in vivo verhältnismäßig leicht

[1]) Ausführlicher ist die Sichtbarmachung von Bakteriengeißeln, besonders die Technik, von mir im Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1925, Bd. 96, S. 250 beschrieben worden.

gelingt, war es bisher nur ausnahmsweise möglich, an den Bakterien im Dunkelfeld Geißeln zu erkennen. Mit Sicherheit gelang es eigentlich nur bei den großen Spirillen, worüber auch zahlreiche Veröffentlichungen von Reichert, Fuhrmann, Swellengrebel, Mühlens, Metzner u. a. vorliegen.

Dagegen haben an den Bakterien im engeren Sinne nur Reichert, Mühlens und Zeissler Geißeln in vivo erkannt.

Aber auch diese glauben in der Hauptsache nur Geißelzöpfe, d. h. Verflechtungen mehrerer Einzelgeißeln, gesehen zu haben, so daß die Frage, warum man die Einzelgeißeln am lebenden Objekt nicht sehen kann, offen blieb.

Am naheliegendsten wäre wohl die Erklärung: Die Geißeln sind so dünn, daß sie unter der Grenze des Auflösungsvermögens des Mikroskops bleiben. Die Grenze der Sichtbarkeit liegt etwa bei 0,2—0,3, und das ist die Dicke von einer Spirochaeta pallida. Und in der Tat sind die Einzelgeißeln im gefärbten Präparat, verglichen mit der Spirochaeta pallida, oftmals wesentlich dünner und werden von manchen Forschern auf 0,02 und weniger berechnet.

Dem ist aber zu entgegnen, daß das Auflösungsvermögen im Dunkelfeld keine Rolle spielt. Hier handelt es sich um das bekannte Tyndallsche Phänomen, daß feinste Stäubchen, die im hellen Zimmer unsichtbar bleiben, im verdunkelten Zimmer sichtbar werden, wenn man die Sonne (also eine starke Lichtquelle) durch einen engen Spalt in das verdunkelte Zimmer scheinen läßt.

Deshalb hat der Physiologe Einthoven den Satz aufgestellt: Jeder Faden, wie dünn er auch sei, ist ultramikroskopisch sichtbar zu machen. Und in der Tat hat er Metall- und Glasfäden von undenkbar feinem Durchmesser sichtbar gemacht.

Also, warum sieht man trotzdem im Dunkelfeld keine Bakteriengeißeln? Sie alle wissen, daß man, wenn man irgend welches bakterienhaltiges Material zu Untersuchungszwecken verdünnen will, dazu mit Vorliebe physiologische Kochsalzlösung nimmt. Untersucht man nun Bakterien in einer solchen Lösung im Dunkelfeld, so ist auch nicht die Spur von Geißeln an den Bakterien zu erkennen.

Auf diese Weise habe ich Hunderte von Typhus-, Paratyphus- und Kolikulturen von der Platte, von Schrägagar, aus Brühe, aus Zuckerlösungen, junge wie alte, frisch aus dem Darm entnommen und jahrelang im Laboratorium fortgezüchtete, untersucht, ohne je Geißeln gesehen zu haben.

Ebenso schlugen alle Versuche fehl, die Geißeln dadurch sichtbar zu machen, daß man dem Medium Elektrolyte zusetzt, wie das Reichert empfiehlt.

Deshalb wandte ich mich dem Studium der Zahnspirochäten zu, die ja oftmals, wie das Mühlens u. a. bestätigt haben, eine

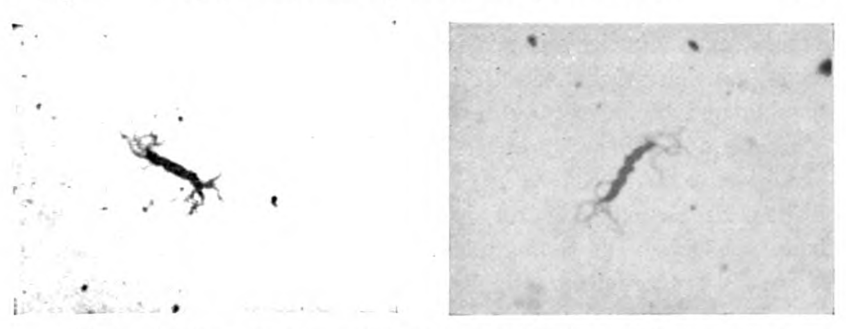


Abb. 7. (Mit Ruge-Lösung vorbehandelt, dann Löffler-Methode). Abb. 8.

Abb. 9. (Leishman). Abb. 10.

Abb. 11. (Giemsa). Abb. 12.

Abb. 13. (Heidenhain). Abb. 14.

verblüffende Ähnlichkeit mit Bakteriengeißeln haben, weil ich mir sagte, daß ich möglicherweise irgend welche Fehler in der Technik machte und die Hoffnung hatte, durch Verbesserung der Technik vielleicht auch die so ähnlichen Bakteriengeißeln sichtbar zu machen.

Ich schwemmte den Zahnbelag, um die Beweglichkeit der Spirochäten zu hemmen, in flüssiger Gelatine (nach Oelze) auf und hatte tatsächlich die Genugtuung, die ersten Geißeln bei einem so kleinen Mikroorganismus wie dem Spirillum sputigenum zu sehen.

Dagegen wollte und wollte es nicht gelingen, bei den anderen beweglichen Bakterien der Mundhöhle Geißeln zu erkennen.

Da wurde ich durch einen Zufall — mein Objektiv ergab wegen falscher Zentrisierung dauernd Azimutfehler — von Herrn Prof. Luther vom Photographischen Institut der Technischen Hochschule in Dresden, den ich wegen des Fehlers um Rat fragte, darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn ich ein wirkliches, d. h. ein tiefschwarzes Dunkelfeld haben wollte, ich unbedingt den Spiegelkondensor von Leitz benutzen müßte. Dann würden durch die stärkeren Kontraste wahrscheinlich auch feinere Einzelheiten sichtbar werden.

Als ich nun den Zahnbelag mit dem Leitzschen Spiegelkondensor untersuchte, sah ich tatsächlich zum ersten Male auch an Bakterien einwandfrei, das, was ich solange gesucht hatte und was man bisher nur in besonders guten Zettnow- oder Löfflerpräparaten gesehen hatte, nämlich seitenständige Begeißelung.

Ich hielt die Sichtbarmachung zunächst nur für die Folge des besseren Kondensors, und war daher nicht wenig enttäuscht, als es mir auch mit dem Spiegelkondensor absolut nicht gelingen wollte, an anderen Bazillen, z. B. an den großen Heubazillen, die ich in Aufgußwässern untersuchte, irgend etwas von Geißeln zu erkennen, bis ich endlich durch fortgesetztes Vergleichen von Zahnbakterien und Heubazillen, von gefärbten Präparaten nach Zettnow und Vitaluntersuchungen im Dunkelfeld dahinter kam, daß die Hauptsache bei der Sichtbarmachung der Geißeln das Medium, nämlich die Gelatine[1]), war, und erst in zweiter Linie der Kondensor kam. Als ich mir nun eine absolut klare Gelatinelösung, und zwar aus Nährgelatine herstellte, gelang es mir, auch die Geißeln bei anderen Bakterien, z. B. Typhus, Paratyphus, Koli usw., zu erkennen.

Ob die Sichtbarmachung nur die Folge des anderen Brechungsindexes der Gelatine ist, oder ob andere Gründe eine Rolle spielen, konnte noch nicht ermittelt werden. Merkwürdig war nur, daß man bei den kurzen Stäbchen der Koli-Typhusgruppe, ebenso wie bei den ovoiden Proteusstäbchen, fast

[1]) Neuerdings hat sich eine gut geklärte und filtrierte 10%ige Gummiarabikumlösung noch geeigneter erwiesen als Gelatine.



Abb. 15. Lebende, ungefärbte Proteus (X 22)-Bazillen im Dunkelfeld. Die Geißelsichtbarmachung ist durch Aufschwemmung in 5%iger flüssiger Nährgelatine erreicht. Das linke kurze Stäbchen geißelt noch auf der Stelle. Deshalb sind die Geißeln nur als heller Schatten längs des Körpers sichtbar. Bei dem gewundenen Individuum sieht man deutlich, wie sich einzelne Primärgeißeln zu einem stärkeren Zopf verflechten. Aufgenommen mit Mikroaufsatzkamera „Makam", Ölimmersion 1/7a und bizentrischem Spiegelkondensor, sämtlich von Leitz. Vergrößerung etwa 1200fach.

immer nur eine Geißel am hinteren Pol, als ob sie endständig begeißelt wären, sehen konnte, während doch im Zettnowpräparat, wenigstens der Typhusbazillen, häufig peritriche Begeißelung zeigt. Es liegt also hier derselbe Fall vor wie beim Spirillum volutans, das in vivo im Dunkelfeld stets nur eine Geißel, einen Geißelstrang, im gefärbten Präparat aber häufig Geißelbüschel zeigt. Es ist sehr wohl möglich, daß bei den kurzen Stäbchen durch die schraubig drehende Vorwärtsbewegung, die über das hintere Ende hinausragenden Geißeln zu einer Geißel, also einem Geißelzopf, zusammengedreht werden, zumal die Geißeln bei schneller Bewegung ganz dicht an den Körper gehalten werden, wie Sie nachher im Kinematograph sehen werden.

Nur die ganz langen Stäbchen zeigen auch im Dunkelfeld die ganze Pracht ihrer seitenständigen Begeißelung, und da sich diese Formen am besten beim Proteus züchten lassen, so sieht man auch bei ihm diese Art der Begeißelung am besten. Siehe Abb. 15.

Es wurden nunmehr an der Hand von Diapositiven **die ersten Lichtbilder von Bakterien** gezeigt, die im Dunkelfeld lebend aufgenommen waren, und **bei denen man ohne Färbung sehr gut die seitenständige Begeißelung erkennen konnte.** Durch Vergleich solcher Aufnahmen mit gefärbten Zettnowpräparaten, die in verschiedenen Phasen einer Proteuskultur angefertigt waren, wurden die einzelnen Stadien der Begeißelung festgestellt, nämlich:

1. Stadium: Die jüngsten, sehr langen und schlanken Stäbchen vom äußersten Rande einer frisch angelegten Kultur sind nackt.

2. Stadium: An diesen langen Stäbchen bilden sich rings um den Körper allerfeinste Geißeln, die im Dunkelfeld meist noch nicht zu erkennen sind.

3. Stadium: Unter den feinen Primärgeißeln treten in regelmäßiger Anordnung einzelne, stärker lichtbrechende hervor, und sind im Dunkelfeld gut zu erkennen.

4. Stadium: Mehrere Primärgeißeln verflechten sich zu kleinen Zöpfen. besonders die Geißeln der kurzen, durch Teilung entstandenen, ovoiden Formen.

5. Stadium: Die Geißeln und Geißelzöpfe werden abgeworfen. Die Kurzstäbchen werden wieder nackt.

6. Stadium: Die abgeworfenen Geißeln bzw. Geißelzöpfe quellen zu Riesenformen auf.

Besonders hingewiesen wurde noch auf die verblüffende Ähnlichkeit zwischen abgeworfenen Bakteriengeißeln und Spirochäten, wie das schon früher von Mühlens, Swellengrebel, Fischer u. a. erkannt worden ist.

Man kann wie bei den Spirochäten der menschlichen Syphilis zwei Formen unterscheiden: einen steilgewinkelten, regelmäßigen Pallidatyp und einen flacheren, unregelmäßigeren Refringenstyp. Beide Formen wurden im Lichtbild gezeigt. Die Ähnlichkeit der abgeworfenen Geißeln mit Spirochäten ist so frappierend, daß jeder, der noch keine abgeworfenen Geißeln gesehen hat. diese für Spirochäten hält.

Die Diagnose Spirochäte ist deshalb mit Sicherheit nur im Dunkelfeld möglich, weil die Spirochäte Eigenbewegung hat, die abgeworfene Bakteriengeißel natürlich nicht. Aber auch hier muß man sich vor Täuschungen hüten. da die Molekularbewegung und der Anstoß beweglicher Bakterien oftmals die abgeworfenen Geißeln in Schwingungen versetzt, die eine Eigenbewegung vortäuschen.

Es wurden dann im Kinematograph zuerst Paramäzien gezeigt.

Hier konnte die Wimperbewegung sehr gut demonstriert werden, und wie durch ihre Wirkung Bakterien an den Körper der Pantoffeltierchens herangestrudelt wurden.

Auch die charakteristische Kreiselbewegung auf der Stelle wurde gezeigt. desgleichen das Pulsieren der Vakuole.

Dann wurden Naganatrypanosomen im Blute einer Maus vorgeführt, wobei mehrfach der interessante Augenblick veranschaulicht war, wo sich Trypanosomen mit ihrer Geißelspitze derartig an ein rotes Blutkörperchen anlegen, daß es den Anschein hatte, als wollten sie sich damit in die roten Blutkörperchen hineinbohren.

Schließlich wurden erstmalig begeißelte Proteusbazillen gezeigt.

Es war gut zu erkennen, wie bei den Stäbchen, die in langsamer Bewegung waren, die Geißeln breit entfaltet standen, während die schnell sich bewegenden Geißeln mehr oder wengier dicht an den Körper geschmiegt hielten.

Auch konnte man an den langen Stäbchen die Rotationsbewegung um die Längsachse deutlich wahrnehmen.

Diskussion.

Schüffner: Im Anschluß an die vortrefflichen Präparate und Photos von Herrn Neumann erlaube ich mir einige Bilder vorzulegen, die sich auf die Geißeldarstellung bei dem Spirillum morsus muris bezieht, und die in unserem Institute von Frl. Ch. Ruys bearbeitet wurde. (Siehe Abb. 7—14.) Die Geißeln treten besonders deutlich zutage, wenn die Blutausstriche unfixiert erst mit Rugescher Lösung vor-, und dann mit dem Löfflerschen Beizverfahren nachbehandelt wurden. Im Dunkelfeld waren auch hier, wie Herr Neumann fand, die Geißeln in einen Zopf zusammengelegt, und machten so den Eindruck einer Geißel.

Zeissler: M. H.! Die Sichtbarmachung der Bakteriengeißeln im Dunkelfeld bedeutet einen großen Fortschritt der bakteriologischen Technik. In praktisch ausreichender Weise ist sie bis jetzt niemandem gelungen, trotz allen anderslautenden Berichten in der Literatur. Ich wünsche Herrn Neumann Glück zu seinem schönen Erfolg.

Mühlens: Ich beglückwünsche Herrn Neumann zu seinen schönen Demonstrationen und danke ihm zugleich für die Erwähnung meiner früheren Arbeiten. In der Tat habe auch ich schon vor 16 Jahren unter den ersten im Dunkelfeld Bakteriengeißeln gesehen, und zwar an meinem „anaeroben Geißelbazillus“, proteusartigen Bazillen sowie an Spirillen. Meine Bilder (vgl. Zbl. f. Bakt. Original. 1909, Bd. 48, H. 4) entsprechen genau den hier von Herrn Neumann demonstrierten. Auch konnte ich die Geißeln bzw. Geißelzöpfe mit Giemsafärbung und mittels Burri-Tuscheverfahren darstellen (siehe die Abbildungen in meinen Publikationen). Damals untersuchte ich Material von Kulturen in gelatinisiertem Serumagar. Das war also der Grund, weshalb mir damals schon die Erkennung der Geißeln gelang; nach den jetzigen Forschungen Neumanns war es die Untersuchung in dem Nährmedium, die die Geißelsichtbarmachung bewirkte.

Demonstration der Ergebnisse morphologischer Bakterienstudien und zum d'Hérelleschen Phänomen.

Von

Prof. Dr. **Philalethes Kuhn**, Dresden.

Mit 10 Abbildungen im Text.

Ich habe zusammen mit Käthe Sternberg seit Beginn des Jahres 1916 die Erscheinungen studiert, die man früher allgemein unter dem Namen der Mutation der Bakterien zusammenfaßte. Dabei haben wir besonders allen auffallenden Formen in den Bakterienkulturen unsere Aufmerksamkeit gewidmet, und uns bemüht, für diese morphologischen Arbeiten entsprechend den Arbeitsweisen der Protozoenforscher feinere Methoden heranzuziehen, als sie die Bakteriologie in ihrem bekannten Färbeverfahren darbietet, bei dem die Bakterien zur Fixierung auf dem Deckglas oder dem Objektträger dreimal durch die Flamme gezogen werden.

Aus diesem Grunde haben wir einerseits das Aufklebe- oder Agarverfahren angewandt, das von v. Wasielewski und Kühn zur Fixierung und Färbung von Amöben angegeben wurde, und das wir für die Erfassung von Bakterien modifiziert haben. Das Verfahren ist von uns folgendermaßen beschrieben worden:

Auf die Glasseite einer Agarplatte wird mit Rotstift rings um den Rand ein Kranz von deckglasgroßen Quadraten gezeichnet. In jedem dieser Quadrate wird auf der Agarseite etwa 1/2 Öse einer frischen Bakterienbrühekultur ausgestrichen. Dann kommt die Platte in den Brutschrank. Will man die Ausstriche untersuchen, so schneidet man mit einem sterilen Messer ein Agarquadrat heraus und deckt vorsichtig, ohne zu verschieben, ein sauberes Deckgläschen darauf, das durch Erhitzen in heißer Metallschale keim- und fettfrei gemacht ist. Man faßt nun das Deckgläschen samt dem Agarquadrat mit der Pinzette und legt das Agarstückchen auf 2 Glasbänkchen einer Fixierungsplatte. Der Hohlraum unter dem Agar wird nun vermittels einer dünn ausgezogenen und am Ende leicht umgebogenen Glaspipette mit der Fixierungsflüssigkeit, in unserem Falle Bichromat-Essigsäure, angefüllt. Bei einer Dicke des Agars von 2 mm, welche sich bewährt hat, muß die Fixierungsflüssigkeit 10—15 Minuten einwirken. Dann wird sie mit der Pipette abgesaugt und zunächst durch 75%igen, 50%igen und schließlich 25%igen Alkohol ersetzt,

bis der Alkohol möglichst keine Gelbfärbung mehr zeigt. Der letzte Alkohol wird gut abgesaugt, und dann kommt die ganze Fixierplatte in eine feuchte Kammer, wo sie mehrere Stunden verbleibt. Man kann sie auch bis zum folgenden Tage darin lassen. Versäumt man den Aufenthalt in der feuchten Kammer, so haften die Bakterien nicht. Das ursprüngliche Verfahren von v. Wasielewski und Kühn schaltet die feuchte Kammer nicht ein, und die Autoren betonen als einen Vorzug ihres Verfahrens, daß sich die Bakterien leicht abspülen lassen, während Amöben haftenbleiben. Dickere Kolonien kleben nur dann vollständig am Deckglas, wenn letzteres möglichst lange nach dem Fixieren noch auf dem Agar liegenbleibt. Um das Agarstückchen vom Deckglas zu entfernen, faßt man letzteres mit der Pinzette, schiebt die Spitze eines Messers zwischen Glas und Agar und löst diesen mit einem kurzen Ruck nach unten, was leicht gelingt, wenn der Agar nicht zu dünn ist. Das Deckgläschen kommt sofort in 15%igen Alkohol, wo es so lange gewaschen wird, bis auch die letzte Spur von Gelbfärbung verschwunden ist; nur dann wird man auf eine gute Giemsafärbung rechnen können. Zum Schluß spült man es in destilliertem Wasser und legt es, die Schicht nach unten, auf die Giemsalösung, im Blockschälchen:

10 ccm Aqua destillata
12 Tropfen Giemsa
2 Tropfen 1%ige Kal.-carb.-Lösung.

Die Färbungsdauer frischer Kulturen beträgt 16 Stunden bei 50° C mit einmaligem Erneuern der Farbe. Ältere Kulturen entsprechend länger. Aus der Farbe wird das Präparat in der Azetonreihe ziemlich kräftig differenziert und dann in Kanadabalsam eingebettet.

Der besondere Vorteil dieser Methode liegt darin, daß man die Bakterien von Beginn des Ausstriches an fixieren und färben kann, lange bevor das Wachstum sichtbar ist. Die Agarquadrate können zu verschiedenen Zeiten herausgeschnitten werden, so daß man einen fortlaufenden Überblick über die Entwicklung erhält. So werden schließlich deutliche Kolonien auf das Deckgläschen gebracht, und man erhält ein übersichtliches Bild über das, was sich beim Wachstum der Bakterien abspielt.

Neuerdings werden die Präparate auch so gewonnen, daß die Deckgläschen unmittelbar nach dem Ausstrich der Kultur auf den Agar gelegt und später abgehoben werden. Die Formen wachsen unter dem Deckglas heran. Verunreinigungen von oben sind auch nach langer Zeit ausgeschlossen (Dauer-Klatschpräparate).

Diese Methode ist sowohl dem bisherigen Röstverfahren als auch der gewöhnlichen feuchten Fixierungsmethode überlegen. Die neuerdings von v. Schuckmann sowie von Gildemeister und Nöller gegen das Verfahren erhobenen Einwände beruhen auf Beurteilungsfehlern. Ich behalte mir vor, sie in einer besonderen Arbeit zurückzuweisen. Der größte Vorzug der Agarmethode liegt darin, daß es möglich ist, die Entwicklung der Bakterien von dem Augenblick des Ausstriches auf der Agarplatte an zu verfolgen.

Ferner bedienten wir uns in ausgedehntem Maße der Lebendbeobachtung auf der Agarplatte. Unsere Beobachtungen sind nicht nur durch zahlreiche

gefärbte Präparate, sondern durch Untersuchung an den lebenden Formen mit Hilfe geeigneter Objektive gewonnen.

Ich möchte an dieser Stelle dankbar eines Gespräches gedenken, das ich vor langen Jahren einmal hier mit Fülleborn hatte, und das mich bei den Arbeiten lebhaft beeinflußt hat. Fülleborn äußerte, die Bakteriologie wird in das Leben der Bakterien nicht weiter eindringen, wenn sie nicht von ihren rohen Methoden abgeht und zu der Arbeitsweise der Zoologen übergeht.

Ich habe über unsere Beobachtungen mehrfach berichtet und will heute im wesentlichen die neuesten Forschungsergebnisse vorführen, die seit meiner letzten Mitteilung auf der 10. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie in Göttingen 1924 erzielt sind. Die früheren Ergebnisse will ich dabei so kurz wie möglich zusammenfassen.

Bei Bazillen, bei sporenlosen sowie sporentragenden, ferner bei Vibrionen haben wir regelmäßig eigenartige Formen gefunden, die wenige Stunden nach dem Aussäen bereits etwa halb so groß sind wie das Bakterium und eine erstaunliche Größe erreichen können; man beobachtet rundliche, ovale, langgestreckte und eckige Formen. Die größten haben einen Durchmesser von etwa 9 μ. Sie vermehren sich durch Zerfallsteilung. Ein Gebilde kann in zwei oder mehrere Teile von unregelmäßiger Gestalt zerfallen. Es handelt sich um Schizogonie. Manchmal trifft man sie in einem abgekugelten Zustand. In großen Formen sieht man häufig Vakuolen. Die Gebilde besitzen einen Kern von ganz einfachem Bau, an dem sich besondere Einzelheiten durch die Giemsafärbung bisher nicht differenzieren ließen. Sie senden amöboide Fortsätze aus, welche die verschiedensten Gestalten haben (siehe Abb. 21). Man sieht bandartige, fingerförmige, fadenförmige, spießartige Fortsätze, die oft in Berührung mit benachbarten Bakterien sind und sich viel weiter erstrecken können, als es auf den bisher abgebildeten Präparaten zu sehen war. Wegen der Ähnlichkeit mit Amöben nannte ich sie zunächst A-Formen.

Wenn man die A-Formen mittels der Zettnowschen Geißelfärbung färbt, so beobachtet man um den mit Giemsa färbbaren Körper herum eine Schicht, welche sich nur nach Zettnow färbt (siehe Abb. 16—20). Von ihr gehen teils dichte, teils zarte Stränge aus, welche sich mit den von den Nachbarformen ausgehenden Zügen verflechten. Die Bakterien sind manchmal in diese Massen eingebettet. Die Natur dieser Erscheinung ist noch aufzuklären, insbesondere ist zu erforschen, inwieweit die nach

Giemsa Ausläufer färbbaren mit den nach Zettnow sichtbaren wesenseins sind. Weiter ist zu klären, wieweit die „Schleimgeißeln“, die Zettnow selbst bei Bakterien darstellte, in den Bereich unserer Gebilde gehören. Wir haben sie bisher als Schleimbildung aufgefaßt. Daß bei dem Auftreten von A-Formen in Bakterienkulturen Schleimbildung sich einstellt, haben wir schon früher beobachtet. Wir sahen schleimige Kolonien besonders dann, wenn zahlreiche A-Formen auftraten, und sahen auch mikroskopisch Schleimbildung in Gestalt feiner Fäden mittels der Zettnowschen Geißelfärbung. Die nunmehr vorliegenden Präparate zeigen den Zusammenhang dieser Fäden mit der Masse, die die A-Formen umgibt. Die Schleimbildung gibt Veranlassung zu dem zähen Zusammenhalten der Knöpfe auf Bakterienkulturen.

Unter den Schizomeren beobachtet man bald eine Differenzierung in 2 Sorten, weniger färbbare und stark färbbare. Nach Giemsa gefärbt, erscheinen die einen dunkelblau, die anderen mehr hell und rot. Sie gehen nach einiger Zeit Zellverschmelzungen ein, derart, daß eine stark färbbare kleine mit einer weniger färbbaren größeren verschmilzt (Kopulation). Die Zygote wächst bis auf das Dreifache der linearen Maße der Ausgangsformen heran. Man sieht manchmal Gebilde, welche an Luftballons erinnern. Sie lassen in ihrem Innern fortschreitend Differenzierungen erkennen, indem der polar gelegene chromatophile Teil eine große Anzahl sehr kleiner manchmal deutlich länglicher Körnchen von 0,12 bis 0,16 μ Größe bildet, die schließlich durch Zerfall der Gebilde frei werden.

Die großen Säcke mit zahlreichen lichtbrechenden Körnchen geben Bilder, welche an die Chlamydozoenpräparate erinnern. Diese Beobachtung ist für mich der Hauptgrund gewesen, warum ich diese Demonstration hier vor Tropenforschern angemeldet habe. Ich habe geglaubt, in dem Kreise, der so vieles auf dem Gebiete der Chlamydozoenforschung geleistet hat, eine besondere Anteilnahme gerade für diese Formen zu finden.

Die lichtbrechenden Körnchen sieht man zahlreich an der Stelle solcher zerfallenen Formen noch als Körnchenhaufen liegen, und beobachtet, daß benachbarte Bakterienkolonien zahlreiche Bakterien mit solchen Formen aufweisen; man sieht zuweilen, daß ein Körnchen ein Bakterium überragt, man beobachtet auch Bakterien, welche wie Morgensterne mit solchen Körnchen gespickt sind. Viele Körnchen scheinen auch in den Bakterien zu sitzen.

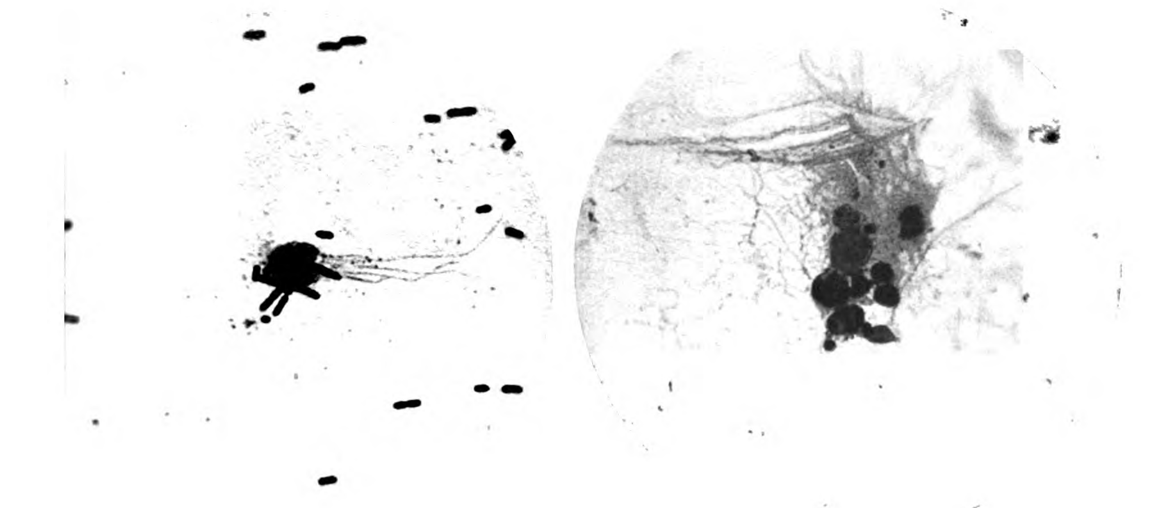


Abb. 16.

Abb. 18.

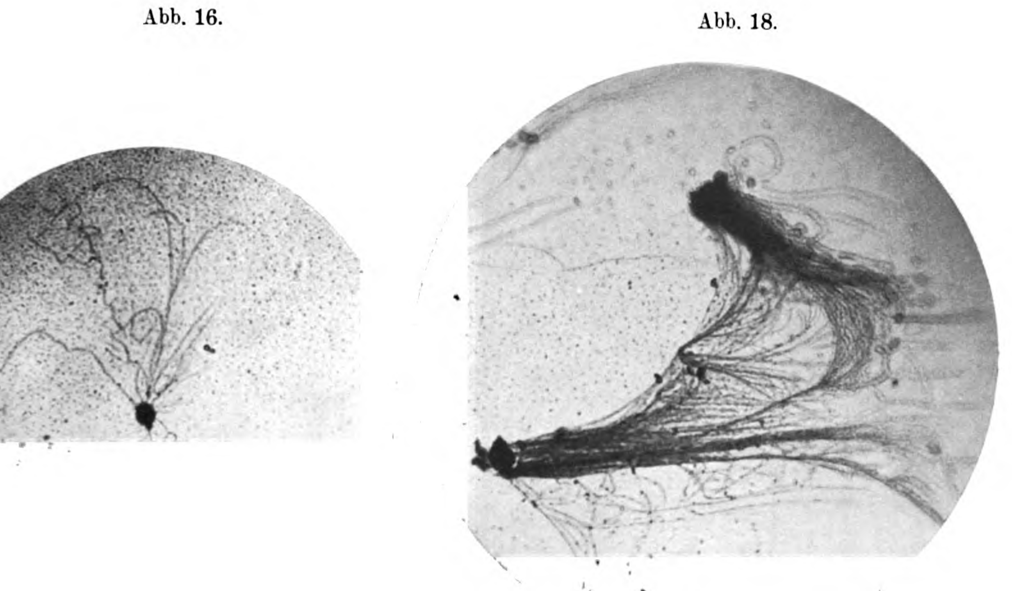


Abb. 17.

Abb. 19.



Abb. 20.

9a

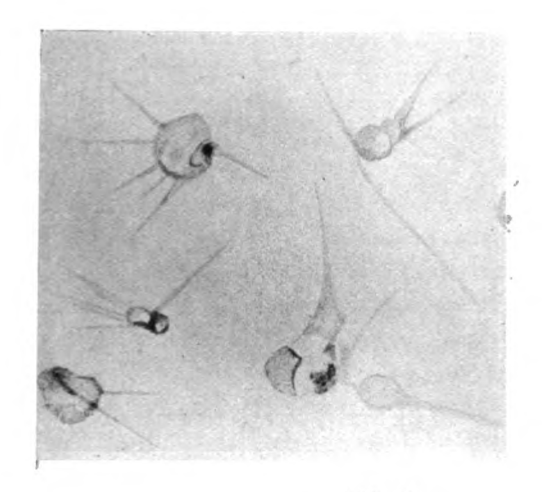


Abb. 21.





Abb. 22.



Abb. 23.

Abb. 24.



Abb. 25.

Je näher die Bakterien den zerfallenden großen Formen benachbart sind, desto mehr Körnchen weisen sie in oder an ihrem Leibe auf. Man beobachtet nun, daß solche kleinen Formen auf Kosten des Bakteriums wachsen; das letztere schwillt dabei an, wird aber schließlich zerstört. Manchmal kann man noch einen Rest in Gestalt eines dünnen Fädchens erkennen, allmählich ist aber nichts mehr von dem Bakterium zu sehen, und das Gebilde wächst selbständig weiter bis zu den Ausgangsformen, wie wir sie bereits geschildert haben. Damit erscheint der Zyklus geschlossen.

Es handelt sich also um einen Mikroorganismus, der zusammen mit den Bakterien vorkommt; er befällt in Gestalt filtrierbarer Sporen die Bakterien, auf deren Kosten er heranwächst, er vermehrt sich durch Teilung; die feinen Vermehrungsstadien entstehen aus einer Kopulation. Während ich früher die Frage offengelassen habe, ob es sich bei den A-Formen um Entwicklungsformen der Bakterien, oder ob es sich um ein selbständiges Lebewesen handelt, bin ich jetzt nicht mehr imstande, die erste Möglichkeit zuzugeben.

Denn einmal haben sich alle Versuche, das Entstehen von Bakterien aus den Körnchen zu beobachten, als unmöglich erwiesen. Sodann konnte bis ins einzelne verfolgt werden, daß diese Formen das d'Hérellesche Phänomen der Bakterienvernichtung durch Stuhlfiltrate hervorrufen. Es gelingt, auf dem Grunde der Löcher in Bakterienkulturen alle die Formen nachzuweisen (s. Abb. 21—25), die ich im Verlaufe des Vortrags beschrieben habe. In den Löchern, aus denen man wieder wirksame Filtrate gewinnt, kann man die Sporen massenhaft nachweisen. Der d'Hérelle-Forscher, der mit einer Öse das d'Hérellesche Virus aus einem Loche abimpft, überträgt eine Unzahl von Körnchen, welche die Bakterien befallen und auf die beschriebene Weise vernichten. Es ist im Rahmen eines Vortrages nicht möglich, auf Einzelheiten einzugehen. Ich betone aber, daß alle durch zahlreiche d'Hérelle-Forscher übereinstimmend berichteten Ergebnisse völlig ungezwungen durch unsere Entdeckung erklärt werden.

Ich habe diese Mikroorganismen „Pettenkoferien" genannt, im Hinblick auf die Rolle, welche Pettenkofer bei dem Verlauf von Epidemien seinem hypothetischen organischen Substrat Y zuerteilte. Ich verweise hierzu auf meinen Vortrag in Göttingen 1924.

Die systematische Stellung dieser Organismen kann noch nicht sicher angegeben werden; ein echter Kern fehlt. Die übrigen

morphologischen und biologischen Charaktere deuten auf sehr primitive, den Chlamydozoen sehr nahestehende, allenfalls auf rhizopodenähnliche Organismen hin.

Von den gezeigten Diapositiven sind im folgenden nur die noch nicht veröffentlichten abgebildet. Die übrigen sind in der Arbeit: „Weitere Einblicke in die Entwicklung der A-Formen“, 1924, enthalten.

Literatur.

Ph. Kuhn, Über die sogenannte Mutation der Bakterien. M. m. W., 1919. Nr. 46. (Tübinger Vortrag.)

Ph. Kuhn, Diskussion zu den Vorträgen Kuhn u. Prell. Württ. m. Korresp.-Bl., 1920.

Ph. Kuhn, Morphologische Studien an Bakterien. B. kl. W., 1921, Nr. 13. (Berliner Vortrag.)

Ph. Kuhn, Weitere Ergebnisse der Erforschung der A-Formen bei Bakterien. Zbl. f. Bakt., I. Orig., 1922, Heft 1/3. (Würzburger Vortrag.)

Ph. Kuhn, Weitere Einblicke in die Entwicklung der A-Formen. Zbl. f. Bakt., I. Orig., 1924, Heft 1/4. (Göttinger Vortrag.)

Zettnow, Über Schleimgeißeln. Zschr. f. Hyg. u. Infkrkh., Bd. 86.

W. v. Schuckmann, Zur Morphologie und Biologie von Dictyostelium mucoroides Bref. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 51, S. 495.

E. Gildemeister und Nöller, Diskussion zum Sitzungsbericht der Berliner Gesellschaft für Mikrobiologie am 19. Januar 1925. Zbl. f. Bakt., 1. Abteilung, Referate, Bd. 78, S. 574.

Figurenerklärung.

Abb. 16. Pettenkoferia aus Mäusetyphus auf gewöhnlichem Nähragar, mitBazillen. Zettnow-Geißelfärbung. Vergr. 1 : 1000.

Abb. 17. Pettenkoferia auf einer Lith.-Agarplatte aus Y-Ruhrbazillen. Zettnow-Geißelfärbung. Vergr. 1 : 1000.

Abb. 18. Pettenkoferien im Teilungszerfall von einer Lith.-Agarplatte aus Bacterium Coli. Zettnow-Geißelfärbung. Vergr. 1·: 1000.

Abb. 19 u. 20. Dasselbe.

Abb. 21. Pettenkoferien aus Bact. Coli auf Lith.-Agar gezüchtet. Nach dem Leben gezeichnet (etwa auf die Hälfte verkleinert).

Abb. 22. Kolonien von Y-Ruhrbazillen mit Löchern. Das Filtrat eines Ruhrstuhles wurde mit Y-Ruhrbrühe vermischt, ein Tropfen davon auf eine Agarplatte getropft und 18 Stunden bebrütet. Mit der Agarfixierungsmethode abgeklatscht und nach Giemsa gefärbt. Photographische Wiedergabe des Originaldeckgläschens. Die Löcher selbst und die Zone um die Löcher herum sind rot gefärbt im Gegensatz zu der dunkelblau sich färbenden Bakterienmasse.

Abb.. 23. Kolonien von Y-Ruhrbazillen mit Lochbildung. Vergr. 1 : 60. Das Präparat wurde auf dieselbe Weise gewonnen wie bei Abb. 22. Giemsafärbung.

Abb. 24. Ein Abschnitt aus dem Loch, bei Vergr. 1:600. Man sieht nach dem Rand Bakterienmassen und zahlreiche Pettenkoferien verschiedenster Größe. In der Mitte Körnchen, nach Giemsa leuchtend rot gefärbt.

Abb. 25. Gesichtsfeld aus einem Loch einer Y-Bazillenruhrkolonie, das noch einen feinen Hauch von Bakterienwachstum zeigte. Giemsafärbung. Fadenbildung. Die Bakterien sind abgespült und nur ein Gerüst von A-Formen geblieben, die mit einem Netz von Fäden die Fläche überspannen. Vergr. 1:900.

Die Präparate Abb. 16 und Abb. 21—25 wurden von Fräulein Käthe Sternberg, die Präparate Abb. 17—20 von Fräulein Eva Kratzenstein angefertigt. Die Aufnahmen hat Fräulein Käthe Sternberg gemacht.

Beiträge zur Pathologie von Südamerika.

Von

Prof. Dr. **Peter Mühlens**, Hamburg, Tropeninstitut.

Mit 17 Abbildungen und 8 Tabellen im Text.

(Vorläufige Mitteilung.)

M. H.! Entsprechend der Ankündigung im Titel meines Vortrages hatte ich die Absicht, ihnen einen Überblick über die tropische Pathologie von ganz Südamerika zu geben. Das ist aber in der mir für meinen Vortrag zur Verfügung gestellten Zeit nicht möglich. Ich werde daher hauptsächlich nur über Argentinien reden; unter Hinweis auf unseren demnächst in den „Anales del Instituto bacteriológico", Buenos Aires, erscheinenden ausführlichen reich illustrierten Expeditionsbericht (herausgegeben mit meinen Mitarbeitern Dr. Dios, Sta. Dra. Petrocchi und cand. med. Zuccarini) kann ich heute auch hiervon nur einige Beobachtungen herausgreifen und an der Hand von Lichtbildern demonstrieren. Sie stellen das Resultat gemeinsamer Arbeiten mit meinen eben genannten argentinischen Freunden dar.

Der verdienstvolle Präsident des argentinischen Gesundheitsamtes, Prof. Dr. Aráoz Alfaro, hatte mich im Januar 1924 nach Argentinien berufen, um die in den zentralen Nordprovinzen Tucumán, Jujuy und Salta erneut heftig wütende Malaria genauer zu erforschen und Bekämpfungsvorschläge zu machen.

Aus der Literatur war schon bekannt, daß diese Provinzen seit Jahrzehnten von Malaria heimgesucht sind. Auch war bereits das Vorkommen von anderen Tropenkrankheiten aus jenen Gegenden

berichtet. Größere Serien von genauen systematischen parasitologischen Erhebungen fehlten aber bisher.

Unsere ersten Untersuchungen fanden in den Monaten März bis Mai 1924, also während des südamerikanischen Herbstes, statt, zu einer Zeit, in der man die meisten Infizierten bzw. Parasitenträger, namentlich mit Malaria tropica, erwarten durfte.

Die Resultate unserer 7024 ersten Blutuntersuchungen während dieser Zeit (sämtlich mit der Dicken-Tropfen-Methode erhoben) ersehen Sie aus folgender Tabelle:

Tabelle 3.

Gesamtuntersuchungsergebnisse.

	Untersucht	Positiv	Tertiana	Quartana	Tropica	Mischinfektionen	Mikrofilarien
Monteros u. Umgegend	2901	946	335	240	352	19	88
Provinz Tucumán	712	238	115	43	69	11	11
Provinz Salta	1836	509	164	156	168	21	59
Provinz Jujuy	1575	638	186	141	282	29	27
Summe	7024	2331	800	580	871	80	185
	—	33.2%	11,4%	8,2%	12,4%	11,%	2,5%
Unter den Malaria-Positiven waren:	—	—	34,3%	24,9%	37,4%	3,4%	—

Überraschend waren die hohen Tropicaprozentzahlen sowie auch die relativ hohen Quartanaziffern. Bisher wurde die Tertiana für die bei weitem überwiegende Malariaart in Nord-Argentinien gehalten. — In manchen Gegenden herrschte aber die Tropica bei weit mehr als 50% aller festgestellten Malariafälle vor. An einigen Plätzen, so an einer im Bau befindlichen Eisenbahnlinie in der Provinz Salta, waren fast alle Malariapositiven mit Tropica infiziert. Daselbst erreichte auch die Zahl der sämtlichen Positiven stellenweise über 75%.

In anderen Gegenden sahen wir bis zu 40% und mehr (in einer Schule 54,5%) aller Positiven mit Quartanaparasiten infiziert. Und schließlich herrschte in noch anderen, namentlich in der Provinz Salta, stellenweise die Tertiana vor.

So konnten wir also feststellen, daß zur selben Jahreszeit und unter ziemlich gleichen klimatischen Bedingungen in manchen Gegenden die Tropica-, in anderen die Tertiana- und in wieder anderen die Quartanainfektionen überwogen.

Diese Tatsachen scheinen mir nicht für den Unitarismus zu sprechen. Aber über Unitarismus brauchen wir ja überhaupt nicht mehr zu reden, nachdem Herr Plehn gestern seinen bisherigen Standpunkt aufgegeben und kürzlich auf dem Malaria-Kongreß in Rom sich auch Marchoux — offenbar im Einverständnis mit seinen französischen Kollegen — im Gegensatz zu Laveran — für den Pluralismus der Malariaparasiten ausgesprochen hat.

Wiederholt konnten wir auch zur gleichen Zeit im selben Hause unter Mitgliedern derselben Familie Fälle mit Tropica neben anderen mit Tertiana oder Quartana feststellen.

Auch waren Doppelinfektionen mit 2 Parasitenarten nicht selten, und zweimal fanden wir alle 3 Arten beim selben Individuum.

Die Parasitenmengen waren mitunter enorm, wie Sie aus den folgenden Mikrophotogrammen von Dicken-Tropfen-Präparaten ersehen. (Demonstrationen.)

Einige der am schlimmsten infiziert befundenen Orte sehen Sie in folgender Übersicht zusammengestellt:

Tabelle 4.

Beispiele von Parasitenindices.

	Untersucht	Positiv	Prozentsatz
Schule Monteros	349	111	31,8
Ambul. Cercado	86	38	44,2
Ambul. Orán	32	20	62,5
Ambul. Hosp. Monteros	411	192	46,7
Schule Monteros viejo	40	28	70
Schule Caspinchango	19	11	57,9
San José Flores	95	65	66,5
Ambul. Trancas	91	70	76,9
Rancho Famaillá	7	7	100
Eisenbahnbaulinie Ros. la Frontera-Antilla	59	43	72,9
Ambul. Salta	64	47	73,4
Schule Alemania	30	22	73,3
Peña Morada	62	41	67,7
La Mendietta	139	90	66,2
Ambul. Ledesma	56	36	64,3
Ambul. Jujuy	90	64	70,1

Der Milzindex war fast überall wesentlich höher als der Parasitenindex, wie sich aus der folgenden Übersicht ergibt:

Tabelle 5. Vergleiche von Parasiten- und Milzindex aus Nordargentinien.

	Unter-sucht	Paras. +	Milz +	Paras. + Milz 0	Paras. 0 Milz 0	Paras. + mit Milz sowie Milz + ohne Paras.
Umgebung von Monteros	2537	852	969	211	328	852 + 328 = 1180
Tucumán u. Umgebung.	516	124	197	33	106	124 + 106 = 230
Provinz Salta . . .	961	274	428	55	209	274 + 209 = 483
Provinz Jujuy . . .	1134	454	718	43	307	454 + 307 = 761
Summe:	5148	1704	2312	342	950	1704 + 950 = 2654

Diese Statistik spricht für sich selbst.

In vielen Gegenden, insbesondere da, wo bisher keinerlei Chininbehandlung stattgefunden hatte, fanden wir enorm große Milztumoren, namentlich bei Kindern. Einige Beispiele ersehen Sie aus den folgenden Lichtbildern (Demonstration) (Abb. 27).

Wichtig ist auch die folgende Statistik über Gegenden mit chronischer endemischer Malaria. Sie zeigt das bedeutende Überwiegen des Milzindex über den Parasitenindex.

Tabelle 6. Parasiten- und Milzindex in Gegenden mit chronischer Malaria.

	Unter-sucht	Paras. +	Milz +	Paras. 0 Milz 0	Paras. 0 Milz +	Paras. + sowie Milz + ohne Parasiten
Escuela normal mixta, Rosario la Frontera	166	63	**96**	13	**46**	63 + 46 = **109**
Esc. „Mariano Boedo", Rosario de Lerma .	100	8	**21**	6	**19**	8 + 19 = **27**
Esc. Dr. C. Aguirre, Chicoana	88	12	**40**	3	**31**	12 + 31 = **43**
Esc. Ant. F. Cornejo, Campo Santo . . .	81	10	**44**	3	**37**	10 + 37 = **47**
Defensa antipalúdica, La Mendietta . . .	139	90	**116**	4	**30**	90 + 30 = 120
Esc. nacional, La Mendietta.	44	26	**38**	—	**12**	26 + 12 = 38
Esc. nacional No. 38, Ledesma.	81	12	**45**	3	**36**	12 + 36 = **48**
Esc. Las Palmitas, Ledesma	59	27	**44**	1	**18**	27 + 18 = **45**
Esc. La Paulina, Ledesma	37	14	**28**	1	**15**	14 + 15 = **29**
Las Cañitas	15	13	**15**	—	**2**	13 + 2 = **15**
Indios Matacos, Ledesma	49	29	**39**	3	**13**	29 + 13 = **42**
Esc. Lainez (Jujuy) .	87	30	**55**	3	**28**	30 + 28 = **58**
Summe:	946	334	581	40	287	334 + 287 = 621



Abb. 26. Propagandatafel des argentin. Departemento de Hygiene. (Bastanier compos.).



Abb. 27. Unbehandelte Malariakinder mit großen Milzen. Provinz Tucumán (Nordargentinien).

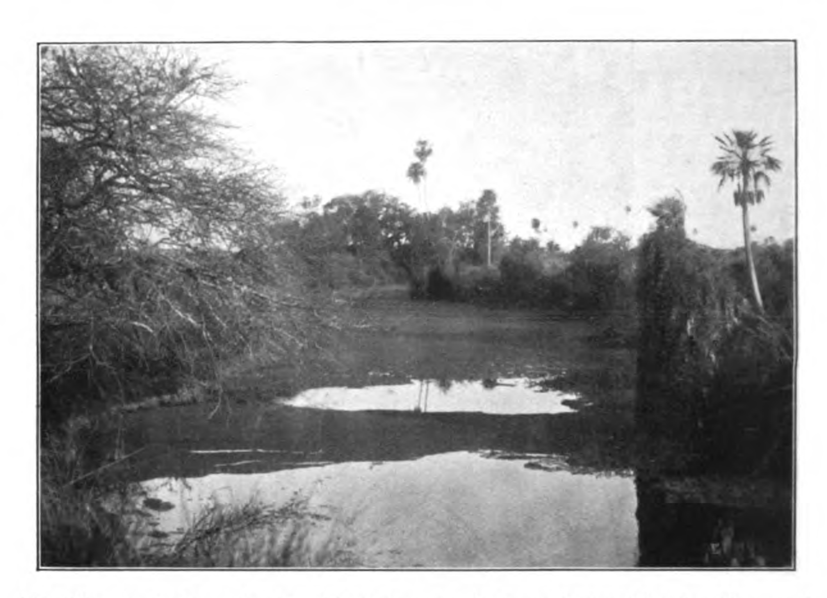


Abb. 28. Inselartiges Azolla-Wachstum in Nordargentinien (Provinz Formosa).



Abb. 29. Moskitobrutplatz, vollständig durch Azolla-Wachstum abgeschlossen (Nordargentinien, Prov. Corrientes).

Von ganz besonderem Interesse waren auch noch die relativ hohen Infektionszahlen der Säuglinge, wie Sie aus der folgenden Tabelle ersehen können:

Tabelle 7.

Infektionen unter Brustkindern im 1. Lebensjahre.

	Unter-sucht	Positive	Tertiana		Tropica		Quartana		Misch-infektionen	
			Bis 6 Mon.	7—12 Mon.	Bis 6 Mon.	7—12 Mon.	Bis 6 Mon.	7—12 Mon.	Bis 6 Mon.	7—12 Mon.
nteros u. Umgeb.	47	29 (61,7%)	7	14	3	3	1	—	—	—
vinz Tucumán .	40	17 (42,5%)	2	9	—	2	1	1	1	1
vinz Salta . .	38	11 (28,9%)	1	3	—	3	—	1	1	3
vinz Jujuy . .	47	31 (66,0%)	3	10	1	12	—	1	1	3
Summe:	172	88 (51,2%)	13	36	4	20	2	3	3	7

Die meisten dieser Kinder waren nicht als krank, jedenfalls nicht als malariakrank erkannt gewesen. Es ist ohne weiteres klar, daß gerade die Säuglinge auch in Nordargentinien eine große Rolle bei der Verbreitung der Malaria spielen, zumal da viele von ihnen zahlreiche Halbmonde sowie Tertiana- oder Quartanagameten im peripheren Blut zeigten.

Ein gänzlich anderes parasitologisches Bild boten die — allerdings später, im Oktober und November — **Untersuchten in den nordöstlich gelegenen Territorien Chaco argentino und Formosa.** Daselbst sahen wir unter 378 Untersuchten nur 2 mit spärlichen Malariaparasiten, und zwar in ein und derselben Schule in der Nähe von Resistencia (Chaco).

In diesen Provinzen waren auch die Anophelen bedeutend weniger zahlreich, und vor allem fanden wir nur mit Mühe einzelne Brutplätze daselbst. Dagegen waren die meisten Tümpel, Teiche usw. so dicht mit Azolla filiculoides bewachsen, daß eine Larvenexistenz in ihnen unmöglich war, wie Sie an den folgenden Lichtbildern ersehen. — (Demonstrationen.) — Auch in den Provinzen Corrientes sowie Santa Fé, wo die Malaria selten ist, sowie in Paraguay, sahen wir allenthalben diese gleiche üppige Azollavegetation (Abb. 28 u. 29). Niemals konnten wir in einem Azollateich Anopheleslarven feststellen; dagegen mitunter vereinzelte in nebenan befindlichen azollafreien Tümpelchen.

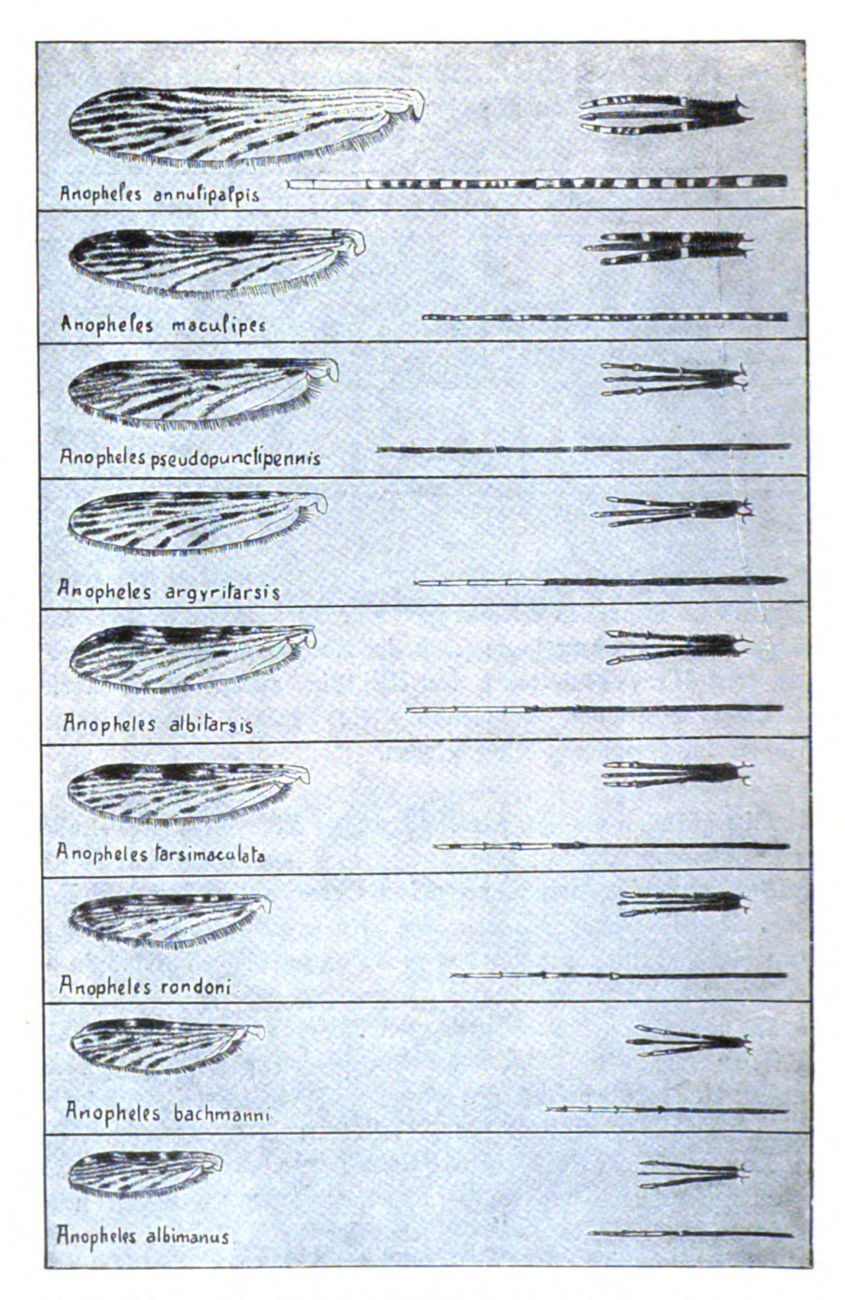


Abb. 30. Die argentinischen Anophelen. (Nach Sta. Dra. J. Petrocchi, Instituto bacteriológico, Buenos-Aires).

Der Hauptmalariaüberträger in Argentinien ist Anopheles pseudopunctipennis. Diese Anophelen finden sich in großen Mengen vor allem in den sogenannten Ranchos, den Strohhütten der Eingeborenen. Einen beliebten Zufluchtsort für die Anophelen bildeten vielfach auch zerrissene oder falsch montierte Moskitonetze in Hotels, Hospitälern usw. Meist suchten und fanden wir sie dort zuerst.

Neben Anopheles pseudopunctipennis wurden noch folgende Arten von unserer tüchtigen Entomologin Sta. Dra. Petrocchi festgestellt: An. argyritarsis, An. albitarsis, An. tarsimaculata, An. rondoni und 1 Exemplar von An. albimanus (Abb. 30).

Epidemiologisch wäre noch als interessant zu erwähnen, daß es sich bei diesen nordargentinischen Malariaherden weder um Küsten-, noch um Flußuferniederungen, vielmehr zum Teil um Hochplateaus bis zu 1200 m Höhe und selbst mehr (auch in Bolivien) handelt.

In einigen Gegenden gaben die Bewohner an, daß die Malaria bei ihnen erst seit dem Bau der Eisenbahnlinie erschienen sei.

Am meisten befallen waren fast durchweg die in den schlechtesten sozialen Verhältnissen lebenden Arbeiterbevölkerungsschichten auf dem Lande und an der Peripherie der Städte.

Über die Bekämpfung der Malaria in Nordargentinien kann ich heute nicht sprechen. Erwähnt sei nur, daß ich als eines der wichtigsten Bekämpfungsmittel für Nordargentinien neben sozialen Maßnahmen die regelmäßige Chininbehandlung der Kinder — die ja die Mehrzahl der Parasitenträger darstellten — durch die Lehrer in den Schulen empfohlen habe. Daß daneben auch die Maßnahmen gegen die Anophelen und ihre Brut nicht vernachlässigt wurden, ersehen Sie an folgenden Lichtbildern, die Ihnen Mückenausräucherungs- und Drainagemaßnahmen zeigen.

(Demonstrationen.)

Bei unseren Blutuntersuchungen fanden wir in manchen Gegenden auch eine bemerkenswerte Anzahl von Infektionen mit **Mikrofilarien** vom Typ der Microfilaria demarquayi. Ihr Vorkommen war schon in einigen Gegenden Nordargentiniens durch Aráoz und Biglieri sowie Paterson u. a. seit dem Jahre 1915 nachgewiesen worden (Microfilaria tucumana genannt). Wir entdeckten eine ganze Anzahl neuer Herde bis nach Bolivien hin, zum Teil daselbst bei den mitten in den Urwäldern wohnenden Eingeborenen. In manchen Gegenden waren 33—50% der Unter-

suchten mit Mikrofilarien infiziert, wie Sie aus folgender Übersicht ersehen:

Tabelle 8.

Die stärksten Infektionen mit Mikrofilarien.

	Untersucht	Positiv	Prozentsatz
El Churqui (Provinz Tucumán) .	21	7	**33.3**
El Molino (Provinz Tucumán) . .	77	39	**50.6**
El Timbo (Provinz Tucumán) . .	24	3	12.5
Indianer Orán (Provinz Salta) . .	49	8	6,3
Tartagal (Provinz Salta)	184	24	13,1
Peña Morada (Provinz Salta) . .	88	11	12,5
Yacuiba (Bolivia)	30	4	13,3
Arroyo Colorado, Sta. Barbara (Provinz Jujuy)	49	18	**36,7**

Wir fanden derartige Herde in den 3 Provinzen Tucumán, Salta und Jujuy; dagegen keinen einzigen Fall im Chaco argentino, Formosa und Paraguay, wo wir allerdings wesentlich weniger Blutuntersuchungen machten.

Interessant war das Alter der Mikrofilarienträger:

6 Monate bis 5 Jahre einschließlich:	22	Fälle	(10,0%)	} 113 (51,4%)
6 Jahre „ 15 „ „	91	„	(41,4%)	
16 „ „ 30 „ „	45	„	(20,5%)	
31 „ „ 45 „ „	30	„	(13,6%)	
46 „ „ 60 „ „	25	„	(11,4%)	
61 „ „ 85 „ „	7	„	(32,0%)	

Die jüngsten Mikrofilarienträger waren: 1 Kind im Alter von 6 Monaten mit Mikrofilarien +++ und 1 Kind von 12 Monaten mit Mikrofilarien +, letzteres gleichzeitig mit Malaria-tropica-Halbmonden ++. Auch sonst hatten viele Patienten gleichzeitig Malaria- und Mikrofilariainfektionen. Die beiden ältesten Mikrofilarienträger waren Greise von 80 bzw. 84 Jahren. Sie zeigten keinerlei Symptome der Infektion. — Auch sonst konnte weder ein bestimmtes Krankheitsbild für diese Infektion noch bisher das Muttertier, die erwachsene Filarie, ermittelt werden.

Auch die Art der Übertragung ist noch nicht bekannt.

Auffallend war in manchen Fällen die enorme Zahl der Mikrofilarien im peripheren Blut: im dicken Tropfen bei Trockensystem und mittlerer Vergrößerung bis zu 12—15 in einem Gesichtsfeld, bei Ölimmersion bis 3 im Gesichtsfeld (Abb. 31).

Manchmal fanden sich Mikrofilarien bei Leuten mit ende-



Abb. 31. Nordargentinische Blut-Mikrofilarie im dicken Tropfen. (Mikrophot.)

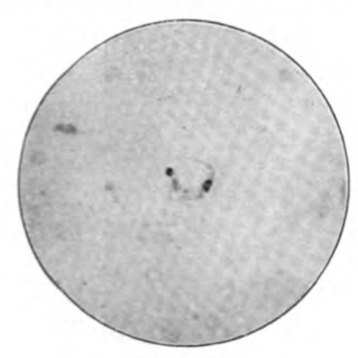


Abb. 32.

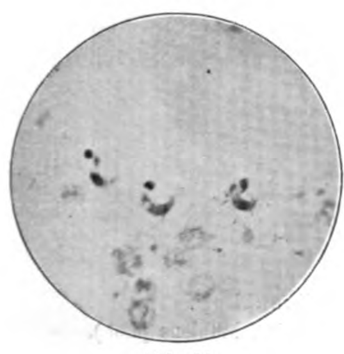


Abb. 33.

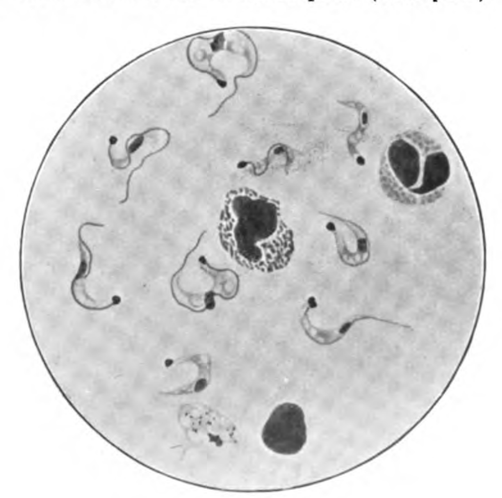


Abb. 34.

Abb. 32. Schizotrypanum cruzi aus Nordargentinien (Per. Blut, dicker Tropfen). Mikrophot.

Abb. 33. Dieselben im infizierten Tier.

Abb. 34. Schizotryp. cruzi aus dicken Tropfen der beiden in Nordargentinien festgestellten Fälle von Menscheninfektion. (Bastanier compos.).

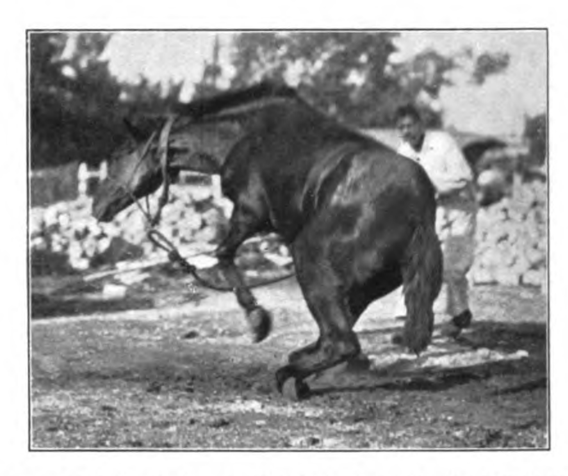


Abb. 35. Mal de Caderas-Pferd im Moment des Niederfallens.



Abb. 36. Fälle von chron. Chagas-Krankheit.
(Hospital des Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Mühlens phot.).

mischem Kropf, aber offenbar ohne Zusammenhang mit dieser Affektion. Wie schon Kraus und andere berichtet haben, sind **Kropf und Kretinismus** in manchen Gegenden Nordargentiniens, namentlich in den Provinzen Salta und Jujuy, aber auch in Paraguay, sehr verbreitet.

Tabelle 9.

Beispiele: Kropffälle Provinz Salta.

	Unter-sucht	Größe I—III	Größe IV—VI	Summe
Schule La Unión (Salta)	24	17	—	17 (70,8%)
Schule Las Costas (Salta)	36	23	—	23 (63,9%)
Schule Rosario de Lerma	100	88	—	88 (88,0%)
Schule Tipal	28	23	—	23 (82,0%)
Schule Aguirre	88	75	2	77 (87,5%)
Schule Campo Santo	81	50	—	50 (61,7%)

Tabelle 10.

Beispiele: Kropffälle Umgegend Monteros (Provinz Tucumán).

	Unter-sucht	Größe I—III	Größe IV—VI	Summe
Schule Villa Quinteros	206	81	—	81 (39,8%)
Schule Santa Rosa	6	5	1	6 (100%)
Schule Los Rojos	31	20	—	20 (64,7%)
Schule El Molino	20	13	—	13 (65,0%)
Schule Rio seco	199	70	—	70 (35.2%)

Im Anschluß an die Chagasschen Schizotrypanumbefunde in Brasilien hatte schon Kraus mit seinen Mitarbeitern dieselben Parasiten bei Conorrhinuswanzen und Menschen in Nordargentinien gesucht, sie aber nur in den Überträgern gefunden.

Wir hatten insofern mehr Glück, als wir zwei menschliche **Schizotrypanumbefunde** feststellen konnten, den einen in der Provinz Tucumán, den anderen in der Provinz Jujuy. — Ausführlich wird über diese Befunde in unserem Expeditionsbericht Mitteilung gemacht. Hier seien nur die Krankengeschichten kurz erwähnt sowie die Tatsache, daß wir mit unseren Schizotrypanumstämmen zwar Menschen (Paralytiker) infizieren, aber keine wesentlichen Krankheitserscheinungen bisher bei ihnen beobachten konnten.

Bei unseren beiden Fällen handelte es sich um 2 Kinder im Alter von 5 Monaten und 8 Jahren. Das erste wurde in der Nähe von Monteros (Pro-

vinz Tucumán) mit Fieber zur Blutuntersuchung gebracht; das zweite fanden wir gelegentlich der Malaria-Durchuntersuchung einer Schule in Ledesma (Provinz Jujuy) als mit spärlichen Trypanosomen infiziert, während bei dem Säugling von 5 Monaten die Trypanosomen wesentlich zahlreicher waren. Sie entsprachen dem Typ des von Chagas bei seiner Krankheit beschriebenen Schizotrypanum cruzi.

Während wir nun in unserem ersten Falle, bei dem Säugling, ähnliche Symptome, wie für die Chagas-Krankheit beschrieben, beobachten zu können glaubten, war das zweite Kind völlig frei von allen Symptomen und nie krank gewesen, also nur ein „Parasitenträger". Aber auch bei dem ersten Kinde konnten die Symptome: Fieber, Milz- und Drüsenschwellungen, Blutarmut und Ödeme nicht mit Sicherheit auf die Trypanosomen bezogen werden; denn bei den späteren Untersuchungen zeigte es sich, daß das Kind außerdem noch mit Tertianaparasiten infiziert war.

Weiter kann ich heute auf diese Fragen nicht eingehen. Kurz einige Demonstrationen hierzu!

(Demonstrationen: Schizotrypanum cruzi und die übertragenden Triatomen. Infizierte Fälle von „Chagas-Krankheit", ferner von „Bocio" (Kropf) und „Kretinismus", die von Chagas mit der Trypanosomeninfektion in Zusammenhang gebracht werden. Die von uns in den Provinzen Tucumán, Salta, Jujuy sowie in Paraguay untersuchten zahlreichen Kropffälle hatten keine Trypanosomen.)

Auf **Mal de Caderas,** die südamerikanische Trypanosomeninfektion der Pferde, die im Chaco argentino und in Paraguay ganze Pferdebestände vernichtet, sowie die erfolgreichen Behandlungs-, Bekämpfungs- und Vorbeugungsversuche mit „Bayer 205", namentlich in Paraguay (Migone), kann ich leider heute nicht eingehen.

Von anderen wichtigen Infektionen wären noch vor allem die Hautleishmaniose, die Lepra und die Ankylostomiasis zu erwähnen.

In manchen Nordprovinzen sind bis zu 90% und mehr der Bevölkerung als mit **Ankylostomum** bzw. Nekator infiziert festgestellt worden. So fanden sich z. B. unter den zum Militärdienst untersuchten Rekruten aus der Provinz Corrientes über 90% mit Ankylostomumeiern (Bachmann) behaftet. Ähnliche Zahlen stellte die in Paraguay erfolgreich tätige Rockefeller-Mission auch in diesem Lande fest.

Im allgemeinen leidet die Bevölkerung in diesen fast malariafreien Gegenden nicht sehr unter der Hakenwurminfektion; jedenfalls konnte ich derartige Anämien und sonstige Folgezustände, wie sie aus anderen Ankylostomumländern bekannt sind, in Südamerika in größerer Ausdehnung nicht beobachten.

Die genannte amerikanische Mission behandelte fast durchweg mit Tetrachlorkohlenstoff. Die Kochsalzanreicherung der Eier wurde un-



Abb. 37.
Zystischer Kropf aus Paraguay.
Mü. phot.

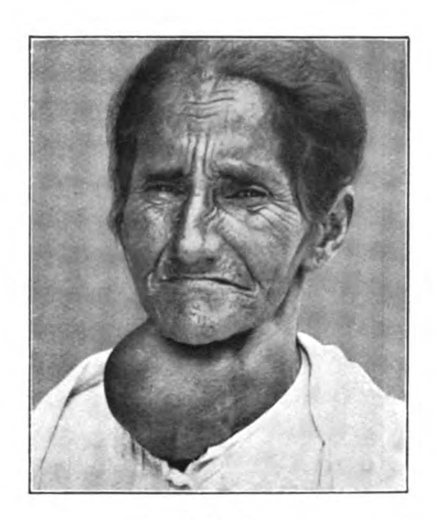


Abb. 38.
Riesen-Kropf aus Paraguay.
Mü. phot.

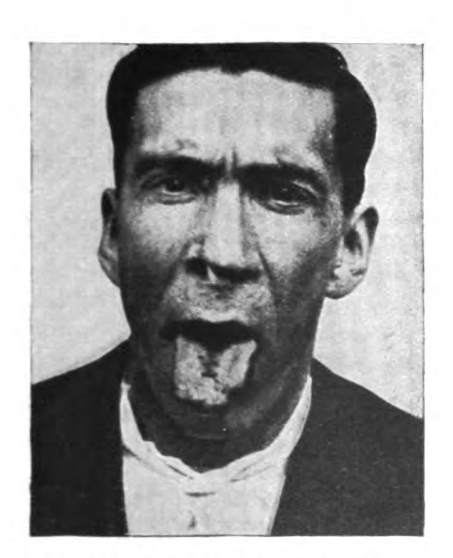


Abb. 39. Leishmaniose der Zunge.
Lima (Perú). Mü. phot.



Abb. 40. Narben nach Leishmaniose
bzw. Espundia. [Klinik Prof. Arce,
Lima (Perú)].

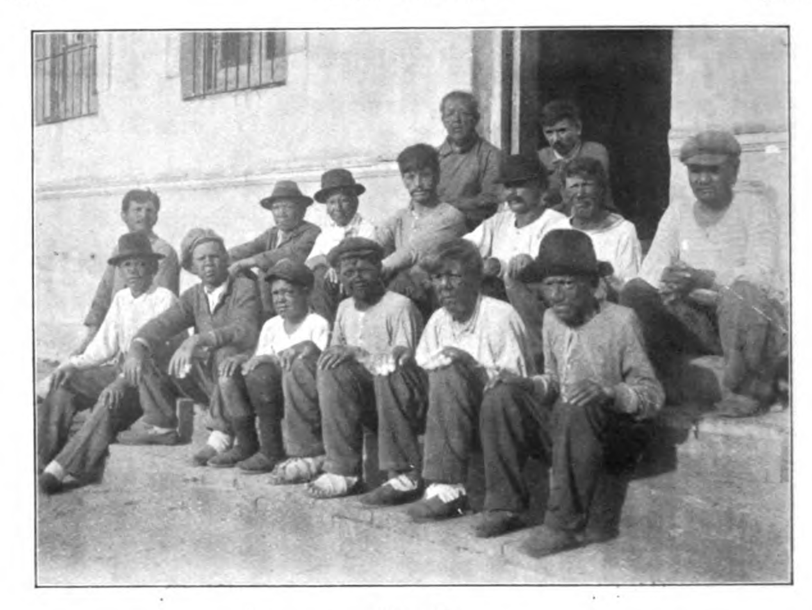


Abb. 41.
Nicht spezifisch behandelte Leprakranke in einem Lepraheim in Nordargentinien.

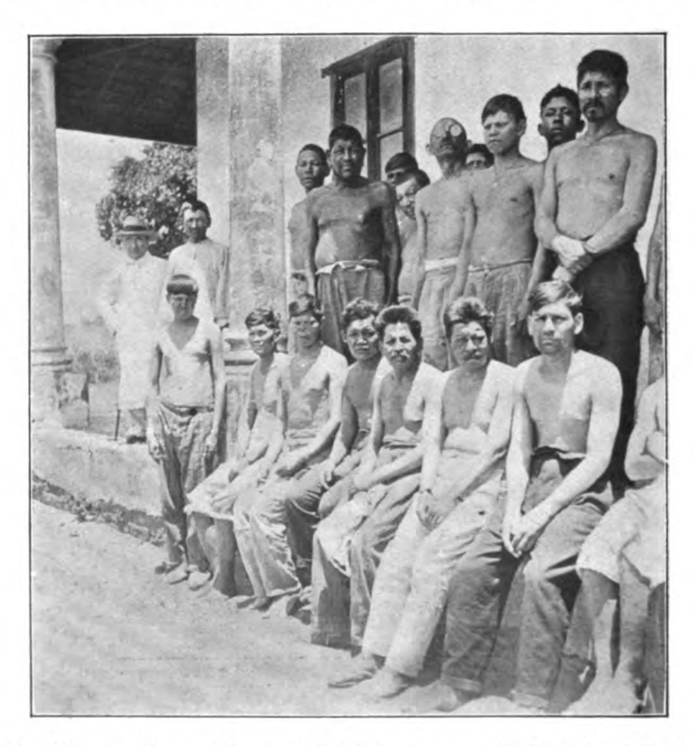


Abb. 42. Mit Antileprol lange Zeit hindurch „spezifisch“ behandelte Lepröse im Lepraheim Asunción (Paraguay).

mittelbar in den kleinen Blechschachteln vorgenommen, in denen die Kotproben zur Untersuchungsstation kamen.

Sehr beliebt und offenbar auch wirksam fand ich die belehrenden populären Vorträge, welche an der Hand von instruktiven Tafeln durch paraguayische Angestellte unter der Eingeborenenbevölkerung gehalten wurden.

Die **Hautleishmaniose** ist namentlich in einigen nördlichen Distrikten Paraguays außerordentlich stark verbreitet, derart, daß z. B. ein herumreisender Arzt in einem Jahre über 3000 Fälle durch Tartarusinjektionen geheilt haben soll. Auch in den argentinischen Nordprovinzen gibt es — allerdings weniger zahlreiche — Hautleishmaniosefälle, die zum Teil offenbar aus Bolivien und Paraguay eingeschleppt sind.

Einige Beispiele sehen Sie zugleich mit paraguayischen und peruanischen Fällen in den folgenden Diapositiven:

(Demonstrationen.)

Besonderes Interesse beansprucht in Südamerika auch die häufig jeder Behandlung trotzende sogenannte „**Espundia**“, die namentlich in Bolivien und Peru sowie auch in Nordargentinien vorkommt. Sie stellt vielleicht eine Sekundär- oder Mischinfektion von Haut- bzw. Schleimhaut-Leishmaniose mit anderen Infektionen (Blastomykose, Streptokokken u. a.) dar. Die Krankheit führt bekanntlich zu scheußlichen Haut-, Schleimhaut- und Knochendefekten, wie Ihnen die folgenden Beispiele zeigen.

Vor 4 Jahren konnten wir übrigens hier in Hamburg einen resistenten Espundiafall aus Bolivien mit gleichzeitigen Tartarusinjektionen und Röntgen-Tiefenbestrahlung „heilen“.

(Demonstrationen.)

Auch die **Lepra** bedeutet für manche Länder Südamerikas — ebenso wie die **Tuberkulose** — ein außerordentlich wichtiges Problem. Die Zahl der Leprösen ist, namentlich in der Provinz Corrientes und in Paraguay, recht groß. Energische Bekämpfungsmaßnahmen sind geplant; systematische Behandlung war zum Teil schon, namentlich in Asunción (Paraguay), im Gange.

(Demonstrationen von Leprakranken und -asylen.)

An dem letzteren Bilde aus Asunción sind die guten Erfolge einer konsequent und lange durchgeführten Behandlung mit Antileprol (Bayer) deutlich zu erkennen. Manche Kranke konnten bereits „geheilt“ entlassen werden; andere sahen wir ganz entschieden „auf dem Wege der Besserung“ bzw. „Heilung“.

Pest ist noch in manchen Provinzen endemisch (unter Menschen und Ratten) und führt gelegentlich zu kleinen Epidemien, so z. B. in Embarcación (Provinz Salta) sowie in der Gegend von Resistencia (Chaco argentino).

Die **Pocken** haben in den durchgeimpften Provinzen ganz enorm abgenommen. Im Jahre 1911 betrug die Pockensterblichkeit 60 pro Tausend, im Jahre 1914 nur noch 0,2 pro Tausend.

Von anderen, mehr kosmopolitischen Krankheiten, die neben der Tuberkulose noch stellenweise eine wichtige Rolle spielen, will ich nur noch summarisch erwähnen: den **Abdominal- und Paratyphus, darunter auch A, die Dysenterie**, namentlich auch Amöbenruhr, auch unter Kindern; in einzelnen höhergelegenen Gegenden auch **Flecktyphus**, z. B. in

der Provinz Salta; dann vor allem das **Trachom**: in manchen Schulen sahen wir über 50% infizierte Kinder; und endlich nicht zum mindesten auch die venerischen Krankheiten, darunter auch **Granuloma venereum**. — **Progressive Paralyse und Tabes** gehörten in den Malariaprovinzen im Innern trotz starker Ausbreitung der Syphilis zu den allergrößten Seltenheiten. — Auch Scharlach tritt daselbst nur vereinzelt auf. — Gelbfieber existiert nicht in Argentinien trotz Vorkommens der Stegomyien, selbst in Nordargentinien.

M. H.! Aus meinen kurzen Demonstrationen ersehen Sie, daß unsere Expedition in das Innere Südamerikas sich wissenschaftlich gelohnt hat. Wenn derartige Arbeitsergebnisse erzielt werden konnten, dann war das in erster Linie dem Fleiß meiner argentinischen Mitarbeiter Dr. Dios, cand. med. Zuccarini und unserer Entomologin Sta. Dra. Petrocchi zu danken. Mit tiefer Trauer muß ich den Namen der letzteren, einer Zierde der argentinischen Wissenschaft von unermüdlichem Fleiß und höchster Begabung, heute nennen. Fiel sie doch vor kurzem einem tückischen Blinddarmleiden zum Opfer. Das Andenken der jungen Wissenschaftlerin wird weit über die Grenzen Argentiniens und ganz besonders auch in Deutschland in Ehren gehalten werden.

Meine Mitarbeiter und ich schlossen unseren gemeinsamen, demnächst in spanischer Sprache erscheinenden ausführlichen Bericht mit den Worten: „Der energische Kampf gegen die Malaria und alle anderen endemischen Krankheiten im Norden der Republik ist der Kampf für das Leben und das Glück der Bewohner dieser an Bodenschätzen und Naturschönheiten so überaus reichen argentinischen Provinzen."

Der tatkräftige jetzige Präsident des Departamento de Higiene, Prof. Dr. Aráoz Alfaro, hat mit seinen tüchtigen Mitarbeitern diesen Kampf zielbewußt aufgenommen. Wünschen wir ihm baldigsten vollen Erfolg und den Bewohnern seines so sympathischen, gastlichen, zukunftsreichen Landes, zu denen auch viele Deutschstämmige zählen, Gesundheit und glückliches Emporblühen für alle Zukunft.

Diskussion.

Kleine bekennt sich zu der Ansicht, daß der Kropf nicht im Zusammenhang mit Trypanosoma cruzi steht. Auch in Ostafrika am Tanganjka und in Kamerun in der Nähe von Carnot findet man in einzelnen Dörfern Kropf zugleich mit Schlafkrankheit. Trotzdem wird niemand den Kropf als ein Symptom der Schlafkrankheit ansehen. Zweifellos handelt es sich um ein zufälliges Zusammentreffen beider Leiden.

Beitrag zur Frage der „sogenannten Rhinopharyngitis mutilans“.

Von

Prof. Dr. **Hans Ziemann**, Berlin.

Mit 18 Abbildungen im Text.

Im Jahresbericht 1905/06 der Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete (Abschnitt Kamerun) berichtete ich über eine sehr chronisch verlaufende Erkrankung bei Eingeborenen, bei der es zu Ulzerationen in der Gegend der Nase und evtl. auch des Mundes bzw. der umgebenden Weichteile kam, nicht selten auch zu Schwund der knorpligen und knöchernen Teile der Nasenrachenhöhle. Schließlich kam es zur Heilung, oft unter starker, narbiger Retraktion der Haut in der Umgebung der Nase bzw. des Mundes. Mehrfach fand man statt der Nase nur noch eine kleine oder größere Öffnung, die in den gemeinsamen Nasenrachenraum hineinführte, wenn auch der harte Gaumen zerstört war. Durch Retraktion der Augenlider bzw. der Weichteile des Mundes konnten so scheußliche Entstellungen des Gesichts entstehen. Tuberkulose und Syphilis bzw. Lepra und Rhinosklerom wurden schon damals als Ursache wegen Fehlens der betreffenden Erreger ätiologisch ausgeschlossen, ebenso auch die Nichtübertragbarkeit auf die Nachkommen betont. Da bisher dieses Krankheitsbild in Kamerun noch nicht beschrieben war, faßte ich es damals als sui generis auf.

Historisches und Geographisches.

Später entnahm ich, daß nach Kindleberger (1914) eine mindestens ganz ähnliche, m. E. wohl identische Erkrankung bereits 1828 von F. Ruiz de Villalobos auf der Insel Guam (Stiller Ozean) als „Gangosa“ (zur Bezeichnung der näselnden Stimme der Kranken) beschrieben und seit der Okkupation von den Nordamerikanern 1898 näher studiert wurde.

J. F. Leys nannte sie Rhinopharyngitis mutilans. Vgl. ferner H. E. Odell (1911) und W. M. Kerr (1912, 1915 und 1922). Stitt, zit. nach Chalmers und Castellani soll auf Guam einen Fall auch bei einem Europäer festgestellt haben[1]).

[1]) Einen an Gangosa erinnernden Fall beschrieb auch Arrowsmith (1921) bei einem 38jährigen Italiener, der nie in den Tropen gewesen war.

Ganz ähnliche Krankheitsbilder mit ungeklärter Ätiologie wurden dann noch festgestellt auf anderen Inseln im Stillen Ozean, z. B. von Breinl (1912, 1915) in Britisch Neu-Guinea und von Seligmann (zit. nach Castellani-Chalmers), von Breinl auch auf den Murray-, Bathurst- und Melville-Inseln, ferner auf den Ladronen (Kerr, 1922), Karolinen- und Marschall-Inseln (vgl. Med. Ber. über die Deutschen Schutzgebiete, 1904/05, S. 91, 213, Bericht 1906/07, S. 242 u. 258), Batanes-Inseln, auf Ceylon (Castellani und Chalmers, 1919), von Turkhud (1917) 1 Fall bei einem Hindu, ferner von Jagatpati (1918), von v. Dijke, Bakker und Hoesen (1921) in West-Java 3 Fälle bei 130 Fällen mit Framboesie, von Bercowitz (1922) auf der Insel Hainan 1 Fall (eventuell mit syphilitischer Ätiologie). Sodann wurden Fälle beschrieben im äquatorialen Afrika, speziell, außer in Kamerun, im Kongo-Gebiet, in Deutsch-Süd-West-Afrika, in Ost-Afrika, nach Lambie (1917) im oberen Nil und Sobat-Pibor-Distrikt, in Amerika im Panama-Gebiet, West-Indien, Britisch-Guiana und nach Wise (1914) auch in Kolumbia (Süd-Amerika). Nach Manson-Bahr wurden auf Dominika 60 Fälle bei 2000 Seelen gezählt. Inwieweit diese amerikanischen Fälle zurückzuführen sind auf eventuelle Leishmaniaerkrankungen, wäre wohl noch zu untersuchen. Tatsächlich sind ja in Süd- und Zentral-Amerika mittlerweile zahlreiche Leishmaniaerkrankungen mit positivem Parasitenbefunde beschrieben, bei denen es zu sehr gangosaähnlichem, ebenfalls chronischem Verlaufe kam. Vgl. Splendore (1911), Franchini (1913), Viana (1914), La Cava (1912), Mehrdorf (1922).

Wir wissen jedenfalls durch Splendore (1911), daß in Brasilien Blastomyzeten, Leishmanien bzw. Framboesiespirochäten klinisch ganz ähnliche Krankheitsbilder bedingen können. Hierbei sei noch erwähnt, daß nach Fülleborn (1912) die als Utahkrankheit gedeuteten Darstellungen auf peruanischen Gefäßen aus präkolumbischer Zeit in Amerika sehr an Gangosa erinnerten (Umschau, 1909, S. 775, Abb. 3).

Sehen wir von den durch den Nachweis von Leishmanien und Blastomyzeten wohlcharakterisierten Fällen in Amerika ab (in Europa, Asien, Afrika scheint ja Leishmaniosis nicht zu Gangosa führen zu können), bleibt in der Alten Welt das oben geschilderte, klinisch im ganzen sehr einheitliche Krankheitsbild übrig, dessen Ätiologie zunächst noch sehr umstritten blieb, indem es bald als tertiäre Form der Lues bzw. der Framboesie, bald als Krankheit sui generis, bald als bedingt durch besondere Bakterien bzw. Blastomyzeten aufgefaßt wurde. Lepra, Lupus, Rhinosklerom konnten differentialdiagnostisch in allen bekannt gewordenen Fällen ausgeschlossen werden.

A. Angebliche Bazillen- und Blastomyzetenbefunde.

Geiger (1908) will auf Guam bei Gangosageschwüren in Nase und Kehlkopf stets den Bacillus gangosae mit diphtherieähnlichen Eigenschaften als Ursache gefunden haben, Breinl[1]) (1915) „Yeastlike cells of the Genus ‚Cryptococcus'", Splendore (1912) in Brasilien einen pathogenen Pilz (Zymonema brasiliense). Über meine vereinzelten Befunde von Blastomyzeten vgl. weiter unten unter Zusammenfassung.

Alle diese Befunde konnten bei eigentlicher Gangosa nicht bestätigt werden, auch nicht von v. Dijke, Bakker und Hoesen.

B. Annahme von Lues als Ursache,

z. B. von Branch (1906), Butler (1914), Buse und Born (Med. Berichte f. d. Deutschen Kolonien, 1904/05, S. 221) auf der Insel Yap (Südsee) und Wick in Deutsch-Neu-Guinea, S. 373, obgleich die Autoren selber betonen, kaum primäre oder sekundäre Syphilisfälle in der Südsee gesehen zu haben, und auch schon nach Fülleborn auf dem Bismarck-Archipel und in Deutsch-Neu-Guinea Lues keine wichtigere Rolle spielen konnte. Immerhin konnte ich in Kamerun, wenn auch anfangs noch relativ selten, auch Fälle von unzweifelhafter Lues bei Negerinnen feststellen, die zu allerschwersten Infektionen bei Europäern führten, Löhlein (1912) auch eine typische Aortitis syphilitica mit Aneurysma der Aorta ascendens und zweimal Aortitis syphilitica bei Negern. Garrison (1910), der unter 324 Fällen auch öfter den übrigen Körper betroffen sah, mehrfach auch Knochen, Gelenke und Sehnenscheiden, hielt Gangosa trotz Fehlens von Tabes und Paralyse, und trotz Fehlens von syphilitischen Frühgeburten für syphilitisch, um so mehr, da auch häufig sich Iritis und Keratitis fand und die kontagiöse Erkrankung durch Hg und Kal. jod. beeinflußbar war, ähnlich auch Odell (1911). Letzterer will auch Gummata in Leber und Milz gefunden haben, trotz Fehlens angeborener Lues. Derselbe sah auch von Hg und Kal. jod. Erfolg. Möglich, daß diese Autoren z. T. tertiäre Lues vor sich hatten. Bezüglich der typischen Gangosa sprach sich weitaus die Mehrzahl für

C. Tertiäre Framboesie als Ursache

aus, z. B. Krämer (1908), Boissière (1904) und Rat (1906), Howard (1908), Bahr, Ph. (1915) in Ceylon, Johnson (1916), Harper und Lynch (1917) auf Fidji, Lynch (1917), van Nitsen (1920), van Driel (1922), v. Dijke, M. J., Bakker, C. und Hoesen, H. W. (1921) in West-Java, Kerr (1922), Waar (1925), Med. Berichte f. d. deutschen Schutzgebiete, 1911/12, Abschnitt „Karolinen-Inseln", Dr. Buse. Auch Musgrave, Marschall und Leys leugnen die Lues als Ursache.

Die meisten Autoren waren per exclusionem zu der Diagnose „tertiäre Framboesie" gekommen, da Framboesie in den betreffenden Gegenden häufig, Lues aber wenig bzw. gar nicht vorhanden war (z. B. in Guam), da Luesspirochäten nicht zu finden waren und Hg sich oft nutzlos erwies, da ferner

[1]) Nach Breinl soll die Krankheit in Neu-Guinea in den Frühstadien auch gewisse Besonderheiten aufweisen.

die meisten Gangosakranken Framboesie durchgemacht (nach Kerr auf Guam in 83%) und die Mehrzahl auch deutlichen + WR bzw. + Luetinreaktion zeigte. Z. B. fand sich nach Crow (zit. nach Kerr, 1922) bei 85 Fällen im Januar 1911 in 85% + WR, nach Kindleberger in 69% + Luetinreaktion, nach Hallenberger in Süd-Kamerun in 20 Fällen in 100% + WR mit Lues-Leber-Extrakt, in 85% + WR mit Meerschweinchenherzextrakt. Zu ähnlichen Schlüssen kam auch Baermann und Heinemann. Nachdem früher Spirochäten in Guam bei Gangosa nicht gefunden, gelang dieses Rositter 1912 bei einem samoanischen Gangosakinde mit Ulzerationen im Gaumen und in der Nase, welches 2 Monate früher zweifellos Framboesie gehabt hatte, ferner auch Schmitter (1921) in Manila, bei einem von 2 Fällen von Gangosa mit + WR und voraufgegangener Framboesie. Der +-Befund gelang nicht in dem Reizserum, sondern erst, nachdem er die ulzeröse Randpartie exzidiert und in Kochsalzlösung verrieben hatte. In einem Falle mit einem Unterschenkelgeschwür bei einem Patienten mit Framboesieanamnese ließen sich ebenfalls Spirochäten, wie sie bei Framboesie oder Syphilis gefunden werden, in den Geschwürsrändern nachweisen. Schnelle Heilung unter Salvarsan.

Hier wäre aber einzuwerfen, daß seit Schmitter und Rositter keine neuen positiven Spirochätenbefunde bei Gangosa mehr berichtet sind. Sind die Befunde dieser Autoren richtig, müßte man unbedingt erwarten, daß bei weiteren späteren Untersuchungen positive Befunde hätten erhoben werden müssen.

Das ist aber nicht gelungen, auch nicht mir, der 1905, nachdem ich von Schaudinn im April mündlich seine Befunde betreffs Spirochaeta pallida erfahren, in Kamerun sorgfältig alle verdächtigen Hautaffektionen untersuchend, die Framboesiespirochäte gleich nach Ankunft, unabhängig von Castellani, fand, auch nicht Hallenberger[1]) und manchen anderen.

Nun könnte man dagegenhalten, daß nach Baermann (1911), der übrigens nie gleichzeitig manifeste Syphilis und Framboesie gesehen, Spirochätenbefunde bei tertiärer Framboesie überhaupt selten oder gar nicht zu erheben wären. Die prinzipielle Bedeutung der positiven Befunde Schmitters und Rositers wird dadurch aber nicht berührt.

---

[1]) Hallenberger (1916), dem meine früheren Mitteilungen über Gangosa in Kamerun entgangen zu sein scheinen, konnte bei Gangosa häufig neben den inneren Ulzerationen des Nasen-Rachenraumes auch noch framboetische Effloreszenzen an der äußeren Nase als Beweis des Zusammenhanges feststellen, ähnlich auch Noël, was in meinen Fällen nicht gelang. Nach Hund sollen auf Samoa framboetische Affektionen der Schleimhaut gewöhnlich als Granulome der Nasenschleimhaut aufgetreten sein. Auch v. Dijke, Bakker und Hoesen (l. c.) erwähnen in Java bei einigen Gangosafällen Framboesieknötchen innerhalb und außerhalb der Nase.

Wichtiger ist schon m. E., daß nach Baermann, Schüffner u. a. Framboesie überhaupt nicht auf die Nachkommenschaft übergeht, was bezüglich der Gangosa schon allen Beobachtern, auch mir und Fülleborn (1912), seinerzeit aufgefallen war.

Bemerkenswert ist noch, daß von einer ganzen Anzahl von Autoren Framboesie-Effloreszenzen bereits auf der Schleimhaut der Mund- und Nasenhöhle festgestellt wurden (z. B. von Born auf der Insel Yap [Südsee], Med. Berichte über die Kolonien 1903/04 und 1910/11, S. 85), so daß gewissermaßen Übergänge zur eigentlichen Gangosa geschaffen wären, und daß Hallenberger bei der histologischen Untersuchung exzidierter Gangosa-Ulzera nie die für Lues charakteristischen Gefäßveränderungen feststellen konnte, auch nicht Jeanselme (zit. nach A. Plehn und K. Mense, l. c.), während Unna in dem Falle Fülleborns sich für Lues entschied.

Andererseits hatten bereits Angeny (1912) und Fülleborn darauf aufmerksam gemacht, daß die Verbreitung von Gangosa und Framboesie sich nicht völlig deckte, daß jedenfalls Gangosa sehr selten in manchen Ländern wäre, wo Framboesie sehr häufig war. Z. B. hat Fülleborn in Ostafrika trotz großen Materials von Framboesie keinen einzigen Fall von Gangosa gesehen. Indes erwähnt Howard solche Fälle aus dem südlichen Nyassagebiet (dort war Framboesie häufig, Syphilis aber selten), ebenso van Nitsen (1920) vom Tanganyika-See (Howard will mehrfach dort gummaähnliche, durch Jodkali beeinflußbare Hautinfiltrationen gesehen haben.)

Eine Erklärung für den Widerspruch in der Verbreitung von Gangosa und Framboesie versucht Schmitter. Er teilt die Framboesie in die gewöhnliche Himbeerform der Framboesie (raspberry yaws = papillomatöse) und eine papulo-zirzinäre Form. Ein späteres Stadium dieser letzteren Form sollte dann die Gangosa darstellen. Da diese papulo-zirzinäre Form auf der Insel Guam vorwöge, könne man hierdurch auch das Vorwiegen der Gangosa (Nasen-Rachenform) in Guam erklären. (Jetzt geht nach Einführung der Salvarsantherapie in Guam die Gangosa schnell zurück: bald wäre sie, nach Kerr, ganz verschwunden.)

Es könnte evtl. naheliegen, diese Betrachtung auch auf die übrigen Gangosagegenden zu übertragen und anzunehmen, daß in den Gegenden, wo die Framboesie zu den schweren papulo-zirzinären Formen (damit auch zu Gangosa) führt, die Framboesie noch nicht lange sich eingenistet und noch nicht zu einer relativen Resistenz

der Bevölkerung geführt hat. Daß eine Krankheit, je nach der Örtlichkeit, ein etwas verschiedenes Aussehen gewähren kann, sehen wir ja an der Leishmaniosis Amerikas gegenüber der der Alten Welt. Jedenfalls dürfte immerhin zu denken geben, daß nach Jäger (Med. Berichte für die deutschen Schutzgebiete 1911/12, S. 418) und Hallenberger (1916) die Framboesie im Urwalde des Hinterlandes von Südkamerun eine erheblich ernstere Krankheit, begleitet auch von häufigerer und schwerer Gangosa, zu sein scheint, wie z. B. an der Duala-Küste weiter im Norden. Indes wäre auch hier zu berücksichtigen, daß die denkbar primitiven Stämme in den fast undurchdringlichen Urwäldern Südkameruns einen unendlich niedrigeren Lebensstandard haben als die kräftigen, meist gut genährten Duala an der Westseite Kameruns. Man muß also mit seinen Schlüssen vorsichtig sein[1]).

D. Als Krankheit sui generis

wurde sie betrachtet von Leys (1906), Mink und McLean (1907), Angeny, Daniels (zit. nach Byam und Archibald, Bd. 2, S. 1291) (1923) und von Benjamins (1913). Letzterer schloß in seinen 4 Fällen aus Niederländisch-Indien Lupus, Lepra, Framboesie und Lues deutlich aus und nahm Blastomykose, Leishmaniose oder irgend eine andere Krankheit mit noch unbekanntem Erreger an.

Die Mehrzahl der Autoren faßt die Gangosa neuerdings jedenfalls als wahrscheinlich tertiäre Erscheinungsform der Framboesie auf, vgl. auch die betreffenden Abschnitte in den Lehrbüchern über tropische Pathologie, z. B. Castellani-Chalmers (1919), Byam und Archibald (Bd. 2, 1923), A. Plehn und K. Mense in Menses Handbuch (Bd 2, 1924), Manson-Bahr (1925), so daß Kerr den Ausdruck Gangosa als Bezeichnung einer besonderen Krankheit entfernt sehen möchte. Ich kann dem nicht ohne weiteres zustimmen, da es sich zweifellos um ein im ganzen

[1]) Anhangsweise möchte ich hier auf die neueren wichtigen experimentellen Untersuchungen über die Beziehungen von Framboesie und Syphilis hinweisen. Jähnel und Lange (1925) konnten bekanntlich Framboesie nicht auf Paralytiker übertragen, während Charlouis angeblich Syphilitiker mit Framboesie und Framboetiker mit Syphilis infizieren konnte.

Andererseits konnten Levaditi und Nattan Larrier Framboesie nicht auf syphilitische Affen übertragen. Dagegen verhielten sich nach Neisser, Baermann, Halberstädter syphilitische Affen gegen zweite Syphilisimpfung refraktär, während auf Framboesieaffen noch Syphilis übertragbar war.

Man sieht also, welche Fülle experimenteller Arbeit hier noch zu tun ist.

recht einheitliches klinisches Bild handelt, auch nicht den Schluß der Definition Kindlebergers (1914):

„At the present time we must conclude, that although the exact origin of gangosa is unknown, it is probably a tertiary stage or sequel of untreated yaws, combined with a more or less strong element of hereditary syphilis."

Der letzte Abschnitt ist nur geeignet, Verwirrung anzustiften[1]).

Der Umstand, daß in Gegenden mit Gangosa, wo Leishmaniosis, Lues oder andere Faktoren auszuschließen sind, man in so hohem Prozentsatz + WR findet, nicht nur bei Gangosakranken, sondern auch bei deren scheinbaren gesunden Verwandten, ist jedenfalls bemerkenswert. Vorläufig besteht bezüglich der typischen Gangosa, wie sie (bei Ausschluß von Lues, Leishmaniosis, Tuberkulose usw.) in der Südsee und im tropischen Afrika gefunden wird, m. E. nur eine Wahrscheinlichkeit, keine Sicherheit für Framboesie als Ursache. Fülleborn läßt überhaupt dahingestellt, ob die Gangosa der Tropen eine gemeinsame Ätiologie hat.

Weiteres zur Klinik.

Definiton. Man kann, die Arbeiten der meisten Autoren zusammenfassend, die Gangosa bezeichnen als einen Symptomenkomplex, bei dem es zu den schon im Anfange erwähnten Ulzerationen an der Nase bzw. in der Nähe des Mundes oder gleich in der Nasen- oder Mundhöhle kommt, während gleichzeitig vorher oder auch nachher auch ulzerative Prozesse am Rumpf oder Gliedmaßen auftreten können. Der Beginn des Prozesses ist im Gesicht, je nach den einzelnen Autoren, recht verschieden.

Nicolas (1924) läßt den Prozeß als Infiltration am Nasenseptum beginnen, Breinl und Crichlow gewöhnlich an der Oberlippe, Leys im hinteren Rachen, in den Gaumenbögen oder am weichen Gaumen, Manson-Bahr (l. c.) gewöhnlich am weichen Gaumen, während die Oberlippe meist verschont bliebe.

Nach Kerr würde der Kehlkopf selten, der Zungen- und Mundboden nie ergriffen, was nicht immer zutreffen dürfte. Nach Schwabe (Med. Berichte über die deutschen Schutzgebiete, 1903/04) könnte jedenfalls die Framboesie auch auf den Kehlkopf übergreifen.

---

[1]) Neuerdings scheint man mehrfach geneigt, auch die Ngundu-Krankheit in Framboesiegegenden als tertiäre Framboesieerscheinung aufzufassen. Sahen doch Hund und Johnson auf Samoa bei über 2000 Fällen von Framboesie in 20% der Fälle auch Periostitis an den Fingern, den Rippen, den langen Röhrenknochen, am Sternum. Ein Teil echter Ngundufälle dürfte sicher als Ostitis fibrosa zu deuten sein. Vgl. Ziemann (1923), Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., S. 331.

Kontagiosität scheint man nirgends anzunehmen (vgl. auch Kindleberger, l. c.). Alle Autoren betonen, daß die Geschwüre nicht schmerzhaft sind, aber einen üblen Geruch verbreiten. Nach Castellani-Chalmers würden die Genitalien und auch der Kehlkopf nicht betroffen. Vgl. aber weiter unten meine Fälle.

Eine blitzartig verlaufende Varietät ist von Mink und McLean bei Kindern (zit. nach Castellani-Chalmers) beschrieben worden. Dieselbe soll nach 48 Stunden tödlich verlaufen und sehr an Diphtherie (ohne Diphtheriebazillenbefund) erinnern.

Histologisches.

In bezug auf die genauen histologischen Veränderungen der Gangosa ulcerosa sei auf die Untersuchungen Arrowsmiths (1921) und Hallenbergers (1916) verwiesen. Ich selber konnte in dem entzündlichen, zu Blutungen geneigtem Granulationsgewebe deutlich das Auftreten von Lymphozytenherden und vereinzelter Plasmazellen feststellen, Arrowsmith auch von epithelioiden und Riesenzellen. Kurz, es handelt sich um eine diffuse Infiltration der Mukosa wie der Submukosa. Nach Hallenberger erfolgt der zentral beginnende Zerfall der kleinzelligen Infiltrate bei gleichzeitigem fortschreitenden peripheren Wachstum. Am Geschwürsrande treten dann Epithelwucherungen auf. Das Fehlen der für Syphilis charakteristischen Gefäßveränderungen haben wir bereits früher erwähnt. Die Hauptveränderungen sollen nach Arrowsmith die tiefen Lagen der Kutis betreffen. Vgl. auch Castellani (l. c.).

Therapeutisches.

Alle stimmen wohl darin überein, daß Neosalvarsan bzw. ähnliche Präparate das wichtigste Heilmittel darstellen. Vgl. auch Johnson (1916), Hallenberger (1916), Greggio (1917) im belg. Kongo, Nicolas (1924) auf den Philippinen usw. Crichlow (1921) sah auf den Salomoninseln in einem typischen Falle günstige Resultate von intravenöser Injektion von $1/2$ ccm kolloidalen Antimons in 3tägigen Zwischenräumen. Heilung in 3 Wochen. In einem 2. Falle Heilung nach 3 Dosen von je 15 cg Galyl, wöchentlich 1mal. In beiden Fällen gleichzeitig Jodkali innerlich. Reasoner und Nichols (1920) lobten Arsphenamin.

Die Mitteilungen über Hg sind widersprechend. Nach Castellani-Chalmers ist Hg nutzlos.

In einem ungewöhnlich schnell verlaufenden Falle Brennans und Piries (1918) bei einem Neger soll nach 40 grains Jodkali ungewöhnlich schnelle Heilung erfolgt sein. Die Autoren sind aber selber geneigt, den Fall als Lues und nicht als typische Gangosa aufzufassen.

Jäger (Med. Berichte f. d. deutschen Schutzgebiete, 1911/12, S. 418) sah im Süden Kameruns Erfolg von Hg und Jodkali, Born (Med. Berichte f. d. deutschen Schutzgebiete, 1904/05, S. 213) auf den Karolinen ebenfalls,

während in meinen Fällen der Erfolg kein deutlicher war, indes Hg-Salbe, lokal angewandt, von Einfluß zu sein schien. Auch Kerr sah Jodkali und Sublimat mit Erfolg gegeben.

Eigene Fälle.

Ich komme nun zu meinen eigenen Fällen in Kamerun. Differentialdiagnostisch möchte ich noch vorher bemerken, daß die Dualaneger im allgemeinen die hauptsächlichsten Hauterkrankungen sehr wohl voneinander zu unterscheiden wissen. Sie unterscheiden z. B. zwischen Lepra (in der Dualasprache Mulongo) und Framboesie (Pola Nwutu), angeblich auch Syphilis (Pola Njambe). Eine Bezeichnung für Hauttuberkulose, die mindestens außerordentlich selten sein dürfte, habe ich nicht finden können. Fälle von Rhinosklerom habe ich ebenfalls nicht beobachtet. Framboesie ist dort weit verbreitet und wird meist in der Kindheit durchgemacht.

Fall 1: Neger Kala aus B. (Abb. 43).

Kräftiger Neger, etwa 35 Jahre alt, nicht verheiratet, angeblich früher nie krank und aus gesunder Familie stammend, in welcher Rhinopharyngitis nicht vorgekommen sein soll, angeblich nie an Syphilis erkrankt, auch nie an Framboesie. Da aber Framboesie meist die ganz kleinen Kinder schon befällt, ist auf die letztere Aussage nicht viel zu geben. Vor 6—7 Jahren begann die Erkrankung angeblich unter Kopfschmerzen, gleichzeitig wären Knötchen auf der Nase entstanden, die größer wurden, auch auf den Mund übergegriffen hätten und zur Zerstörung der Nase und teilweise der Oberlippe sowie der Partie zwischen Oberlippe und Nase führten, vgl. Abb. 43. Seit 4 Jahren seien die Wunden von selber geheilt. Hals- und Nackendrüsen nicht als geschwollen nachweisbar. Die Rachenhöhle erscheint intakt, in der Nasenhöhle ist das vordere Septum geschwunden, in der Gegend der unteren und mittleren Choanen einige strahlige Narben, keine frische Entzündung. Jodkali habe er nicht genommen, aber er hätte stets Blätter von einer gewissen Pflanze, die ihm eine weise Frau gegeben hätte, auf die Wunde gelegt, wonach die Wunden geheilt seien. Um welche Pflanze es sich gehandelt hätte, wüßte er nicht. Die Untersuchung des Nasenschleims, der äußeren Haut des Körpers und der Punktion der Lymphdrüsen in der Leiste ergibt nichts Abnormes, speziell auch keine Symptome einer früheren syphilitischen Erkrankung.

Bei der Aufnahme der Anamnese bei den Negern muß man selbstverständlich mit größter Kritik vorgehen und versuchen, durch vergleichende Prüfung auch der Aussagen von Familienmitgliedern die Wahrheit zu erfahren.

Fall 2: Neger Bebe-Wedi aus Bonanjo (Abb. 44).

Kräftig gebauter Neger im Alter von etwa 35 Jahren, früher immer gesund, nicht verheiratet, angeblich keine Syphilis. Ob Framboesie im jugendlichen Alter überstanden, weiß er nicht. Geschwüre am Körper hätte er nie gehabt. Die jetzige Krankheit begann vor 12 Jahren gleichzeitig an Oberlippe und Nase unter Bildung von Knötchen, die bald geschwürig zerfielen und immer weiterfressende Geschwüre bildeten. Die Krankheit wäre entstanden im Anschluß an einen Fall auf die Nase. Im Rachen und im Kehlkopf nichts Abnormes. Das knöcherne Gerüst der Nase ist fast verschwunden.

Innerhalb der Nase keine neuen geschwürigen Prozesse. An der Oberlippe ist noch eine etwa 1½ cm lange, ½ cm breite exkoriierte Stelle zu bemerken, rot glänzend, fein granulliert, ohne Sekretion. Die Vornahme einer kleinen Exzision wird verweigert. Im Reizserum sowie im Nasenschleim bei wiederholter Untersuchung keine verdächtigen Mikroorganismen, speziell keine Spirochäten, nachweisbar. Keine Lymphdrüsenschwellungen, auch nicht an Hals und Nacken. Nur in den Leisten beiderseits harte indolente Bubonen, was aber beim Neger, der vielen Fußverletzungen ausgesetzt ist, keine diagnostische Bedeutung haben kann. Punktion auf Spirochäten ebenfalls negativ.

Fall 3: Neger Diadicosso aus Bona Bekombe.

Vgl. Abb. 45. Kräftig gebauter Neger aus gesunder Familie, etwa 40 Jahre alt, angeblich früher nie Syphilis, ob in der Jugend Framboesie, unbestimmt. Am Penis nie Geschwüre. Im Alter von 10 Jahren hatte ein geschwüriger Prozeß an der Nase begonnen, er hatte deswegen viel „Country"medizin eingenommen. Er heiratete eine Frau, die angeblich stets völlig gesund blieb und auch bei der Untersuchung sich als völlig gesund erwies. Potentia coeundi bei ihm erhalten. Seine Frau hätte keine Aborte gehabt, aber auch keine Kinder. Das Geschwür an der Nase hätte schon längst bestanden, als am linken Oberschenkel ein Geschwür entstanden sei. Man sieht noch jetzt eine tiefe, strahlige Narbe an der Außenseite des linken Oberschenkels; dieselbe sei entstanden durch Verschlimmerung einer Wunde, die er durch einen Fall vom Baum sich zugezogen hätte. Untersuchung der Lymphdrüsen negativ, nur in der Leistengegend einige kleine erbsengroße Drüsen. Am Penis keine Narben, auch am übrigen Körper, abgesehen von der strahligen Narbe am linken Oberschenkel, keine Spuren früherer Geschwüre usw. Innere Organe gesund. Die Nase bis auf eine kleine Vorwölbung verschwunden, ebenso Nasenseptum und das ganze knöcherne Gerüst. Mund geöffnet, Lippe nach rechts und unten retrahiert, Zähne rechts vorstehend. Statt der beiden Nasenlöcher sieht man nur noch eine kleine, halbpfenniggroße, runde Öffnung. Der hintere Nasenrachenraum abgeschlossen durch eine schmale, 4 cm lange, ½ cm breite schlitzförmige Öffnung. Rechte Hälfte des harten Gaumens leicht vorgewölbt. Frische geschwürige Prozesse nicht mehr zu entdecken. Im Cavum narium ist das Septum völlig verschwunden, ebenso die beiden unteren Choanen. Glattes, ziemlich strahliges Narbengewebe. Im harten Gaumen, in der Mittellinie zwischen Mund und Nasenhöhle, eine etwa einpfennigstückgroße, glattrandige Kommunikation, in deren Umgebung keine strahligen Narbenzüge vorhanden sind.

Fall 4: Negerin Njondo, Schwester des verstorbenen Oberhäuptlings Manga Bell aus Bonanjo (Abb. 46).

Etwa 40—50 Jahre alt, früher immer gesund und angeblich aus gesunder Familie stammend, angeblich früher keine Syphilis. Ob Framboesie in der Jugend überstanden, ist nicht näher festzustellen. Sie war früher verheiratet, doch ist ihre jetzige Krankheit erst einige Jahre nach dem Tode des Mannes ausgebrochen. Der Mann selbst hätte auch keine Syphilis gehabt. Die sehr intelligenten Verwandten leugnen, daß je eine Krankheit ähnlicher Art wie die jetzige bei Njondo in der Familie vorgekommen wäre. Sie hat 5 Kinder geboren, einmal Zwillinge. 4 Kinder leben, 1 Kind ist im

Alter von 2 Jahren gestorben. Die noch lebenden 4 Kinder sind völlig gesund, ohne Geschwüre, ohne Zeichen von Framboesie oder Lues. Geburten fanden vor Beginn der jetzigen Erkrankung der Mutter statt. Die Frau hat früher viel geraucht, auch öfter von anderen Leuten die Pfeife benutzt. Es sei nicht unmöglich, daß sie auch die Pfeife von Leuten benutzt hätte, die ihre Krankheit auch hätten. Gesehen hätte sie eine solche Krankheit bei den Leuten nicht. Seit einem Jahre bemerke sie an der Nase kleine Geschwüre, die aus in der Haut liegenden Pusteln und Knoten entstanden seien. Dieselben hätten allmählich auch auf die Oberlippe und die rechte Wange übergegriffen. Die Nase sei dabei fast um das Dreifache des Volumens angeschwollen.

Bei der Aufnahme am 1. 1. 1909 ein Befund, wie auf der Abb. 46 wiedergegeben, nur war die ganze Nase, Oberlippe und rechte Wange ödematös entzündlich geschwollen. Auf der Grenze zwischen gesundem und krankem Gewebe einige kleine, in der Tiefe liegende Knötchen mit abschilfernder Epidermis. Bei mikroskopischer Untersuchung einiger kleiner exzidierter Stellen dieser Knötchen bemerkt man ein entzündliches Granulationsgewebe mit Infiltration von Lymphozyten und epithelioiden Zellen, ferner einige Zellen von dem Aussehen von Sacharomyces cerevisiae. Kulturversuche fanden aus äußeren Gründen nicht statt. In den oberflächlichen, geschwürig zerfallenden Partien eine reiche Vegetation von Bakterien und vereinzelte Spirochäten vom Typus der Spirochaete refringens. In den Leisten beiderseits je eine kleine harte Drüse, ebenso in der rechten Achselhöhle, sonst keine Drüsenschwellung. Am harten Gaumen, nebeneinander, zwei einpfennigstückgroße Papeln, in denen sich trotz längerer Untersuchung keine Spirochäten finden ließen. Tuberkulininjektionen à 0,001 und 0,004 nach 4 Tagen ohne irgend bemerkenswerte lokale Reaktionen. Bei der Injektion von 0,004 Tuberkulin leichte Temperatursteigerung auf 37,8. Energisches Betupfen der Papeln mit Jodtinktur und Bedecken der äußeren geschwürigen Partien nach äußerer Reinigung der Geschwüre durch Umschläge mit essigsaurer Tonerde, worauf die entzündliche Schwellung etwas zurückging. Da aber nach kurzem wieder stärkere Schwellung auftrat, Ausbrennen der geschwürigen älteren und der papulösen inneren Stellen mit dem Paquelin in Äthylchloridnarkose. Trotz der ausgiebigen Verschorfung der ergriffenen Partien Rückfall, welcher erneute Ätzung mit dem Paquelin nötig machte. Hierauf Heilung unter Umschlägen mit Liq. alum. acet. ohne Anwendung von Jodkali und antisyphilitischen Mitteln. Die Patientin konnte bis November 1910 beobachtet werden und blieb völlig gesund.

Bei der Aufnahme zeigte die Frau während der ersten drei Tage leichte Temperatursteigerung von 37,1 bis 37,7. Gleichzeitig bestanden auch Kopfschmerzen, die durch Aspirin und Antipyrin günstig beeinflußt wurden. Blutparasiten negativ. Auch während der Behandlung war die Temperatur mehrfach über 37,2, um erst nach Abschluß der Heilung völlig zur Norm zurückzukehren. Da die anderen Fälle keine Temperatursteigerung aufwiesen, dürfte es sich in diesem Falle um akzidentelle Temperatursteigerung gehandelt haben.

Fall 5: Negerin Esapo aus Bonaleke (Abb. 47).

Vorgestellt 26. 3. 1909. Seit langen Jahren verheiratet, Mann augenblicklich im Gefängnis, erweist sich, vorgeführt, als völlig gesund, will auch früher stets gesund gewesen sein. Zeichen syphilitischer Infektion oder

Framboesie bei dem Manne nicht nachzuweisen. In der linken Leiste einige harte Drüsen, die angeblich stärker geschwollen waren, als er infolge einer Rißwunde ein Geschwür am linken Bein bekommen hatte. Ob die Frau Framboesie früher überstanden hat, ist ungewiß. Von den 9 Kindern, die sie geboren, sind 8 gestorben, 3 gleich bei der Geburt; dieselben hätten aber keine Geschwüre aufgewiesen. Die anderen Kinder waren 3—5 Jahre alt geworden und wären dann von Feinden „vergiftet" worden. (Der Neger ist bekanntlich mit dem Aberglauben, daß er bzw. seine Angehörigen vergiftet sein könnten, sehr schnell bei der Hand.) Die jetzige Krankheit begann angeblich vor etwa 3 Jahren im Anschluß an die letzte Geburt. Dieses letzte Kind sei gestorben an einer Lungenkrankheit. Die Krankheit hätte bei ihr angeblich gleichzeitig begonnen mit Geschwürsbildung im Rachen und an der Nase. Man sieht auf der Abb. 47 den früheren geschwürigen Prozeß an der Nase und blickt durch die Nasenöffnung in eine buchtige Höhle, in der das Septum und die unteren Choanen gänzlich verschwunden sind. Die Wände der Nasenhöhle sind mit Borken und Schleim bedeckt, keine frischen Ulzerationen. Kommunikation zwischen Rachen und Nasenhöhle durch eine 3 cm lange Fissur mit glattem Rande. Kehlkopfbefund unmöglich, da statt des weichen Gaumens und der hinteren Gaumenbögen eine stark narbige Art Membran sich findet mit glatten, zum Teil strahligen Narbenzügen. Nähere Untersuchung sehr erschwert, da starker Stridor besteht und starke Heiserkeit, daher auch laryngoskopischer Befund unmöglich. Weicher Gaumen fehlt. Im Nacken und Leisten einige kleine harte Drüsen, Drüsenpunktion o. B. Bei wiederholter Untersuchung des Nasenschleims Erreger von Lues, Framboesie, Tuberkulose bzw. sonstige verdächtige Keime nicht nachweisbar.

Fall 6: Neger Bebe Bebedi aus Bonejang (Abb. 48).

Kräftig gebauter Neger, etwa 30—32 Jahre alt, nicht verheiratet. Seine Mutter hätte dieselbe Krankheit gehabt wie er. Sein Bruder soll an unbekannter Krankheit gestorben sein, die aber jedenfalls nicht von der Art seiner jetzigen gewesen sei. Er selbst sei stets gesund gewesen, hätte nie ein Geschwür am Penis gehabt und jedenfalls niemals Syphilis an sich bemerkt. Ob er Framboesie früher gehabt, kann er nicht sagen. Seine Mutter wäre schon lange tot gewesen, als seine jetzige Krankheit begonnen hätte. Dieselbe hätte als eine kleine, geschwürig zerfallende Wunde am linken unteren Augenlid begonnen, um allmählich sich immer weiter auszubreiten über Stirn, Nase, Mund, die ganze linke Wange bis zur linken Halsseite. Die Krankheit im Gesicht hätte schon lange bestanden, als auch hinten an den Schulterblättern beiderseits fressende Geschwüre entstanden wären. Er hätte deswegen von einem Missionar Jodtinktur und Jodkali bekommen; wieviel von letzterem wüßte er nicht. Einspritzungen oder Einreibungen hätte er vom Missionar nicht erhalten. Man kann also mit Sicherheit annehmen, daß keine Quecksilberkur bei ihm vorgenommen wurde. Die Krankheit hätte im ganzen etwa 5 Jahre gedauert; jetzt sei er seit etwa 5 Jahren völlig gesund. Auf dem Rücken bestehen beiderseits Flächen strahliger narbiger Hautpartien, die dunkler sind wie die Umgebung und ohne natürlichen Glanz. Bezüglich der Erkrankung der Nase, Wange und Hals vgl. Abb. 48. Zeichen von latenter oder manifester Lues nicht zu bemerken. Nur in der Leistengegend beider-

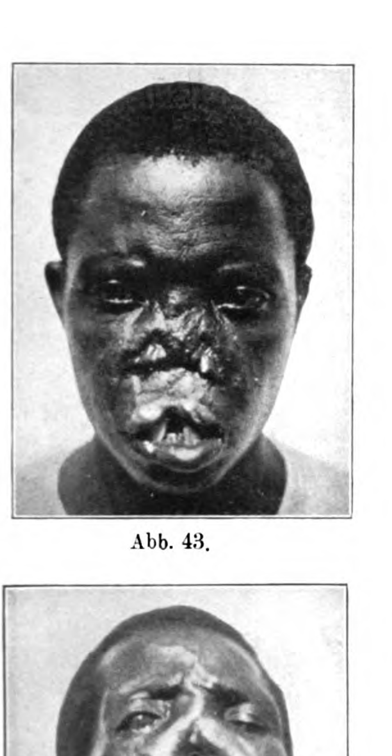


Abb. 43.

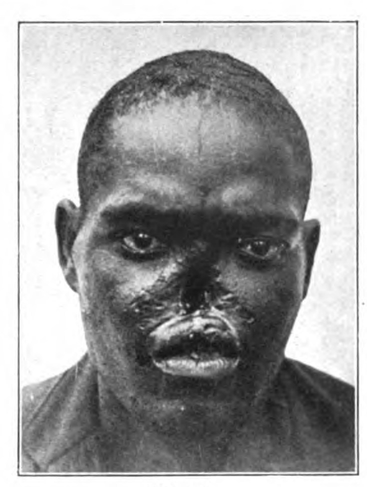


Abb. 44.



Abb. 45.



Abb. 46.



Abb. 47.



Abb. 48.

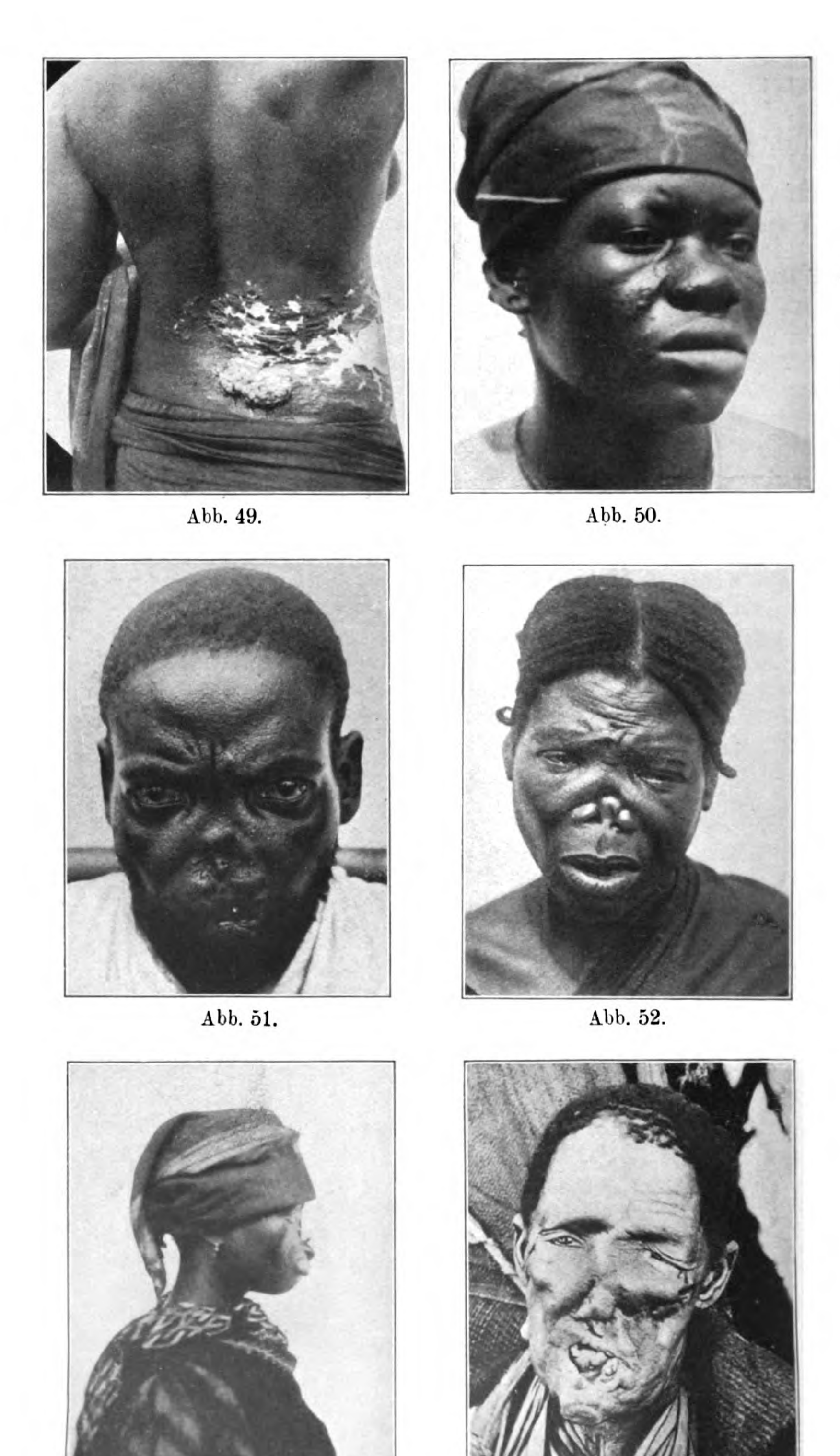


Abb. 49.

Abb. 50.

Abb. 51.

Abb. 52.

Abb. 53.

Abb. 54.


Abb. 55.


Abb. 56.


Abb. 57.


Abb. 58.


Abb. 59.


Abb. 60.

seits einige wenige harte Drüsenschwellungen. Drüsenpunktion ohne Resultat. Wie die Photographie 6 zeigt, ist die Nase größtenteils zerstört, ebenso in der Nasenhöhle die linke Nasenmuschel und zum Teil die rechte Nasenmuschel, auch der knorpelige Teil des Septums; der knöcherne Teil ist erhalten; im Mund und Rachen nichts Abnormes.

Fall 7: Negerin Ebokolo Dibongo (Abb. 49 u. 50).

27. 10. 1909 vorgeführt, etwa 23 Jahre alt. Die Krankheit hätte zuerst vor etwa 5 Jahren in der rechten Seite begonnen (vgl. Abb. 49), unter Bildung von Geschwüren, die trotz aller Behandlung mit „Country"-Medizin anfangs weitergefressen hätten. Bei der Aufnahme ergab sich, daß das Geschwür größtenteils bereits unter Narbenbildung und Pigmentverlust geheilt war; nur in der linken unteren Partie des Geschwürs fand sich eine etwa gänseeigroße, fungöse, mit schmieriger, gelblicher Borke bedeckte Granulationsmasse, welche nach Entfernung der Borken schlaffe, leicht blutende, zerklüftet aussehende Flächen aufwies. Bei der mikroskopischen Untersuchung eines exzidierten Stückchens zeigte das Gewebe wie in Fall 46 eine starke Infiltration durch lymphoide Zellen und epithelioide Zellen, aber keine Spirochäten bzw. blastomyzetenähnliche Gebilde. In den abgeschabten, oberflächlichen Teilen eine Fülle von verschiedenen Bakterien und Kokken. Auch bei Mazeration der tiefer gelegenen Teile keine verdächtigen Spirochäten. Nach Auskratzung mit dem scharfen Löffel und energischer wiederholter Pinselung mit Jodtinktur trat ohne weitere spezielle Behandlung, speziell ohne Jodkali und Quecksilber, Heilung ein. Gleichzeitig verschwanden die oben beschriebenen Mikroorganismen aus der heilenden Granulationsmasse. Als der geschwürige Prozeß in der rechten Seite bis auf den oben beschriebenen Rest schon verheilt war, entstanden bei der Patientin am linken Nasenflügel und in der Gegend des linken Musculus zygomaticus major einige Knötchen, welche später geschwürig zerfielen, dann aber auch von selbst verheilten (Abb. 50). Die Krankheit hatte bei der Frau ein Jahr nach der Heirat begonnen. Der Mann, namens Dibee, soll stets gesund gewesen sein und erwies sich auch bei der Untersuchung als gesund. Der Mann zeigte nur in der Leistengegend und im Nacken einige kleine harte Drüsen, sonst keine Spur etwaiger früherer syphilitischer Erkrankung. Das Kind soll, wie beide Eltern bestimmt behaupten, trotz der Krankheit der Mutter, ebenfalls stets gesund gewesen sein, speziell nie Zeichen von Framboesie oder Lues aufgewiesen haben und ein Jahr nach der Geburt ganz plötzlich einer Krankheit erlegen sein, bei der es zu „schwarzer Diarrhoe" kam. Es handelt sich also wohl um Dysenterie.

Fall 8: Neger N. (Abb. 51).

Früher angeblich stets gesund. Auch Familie gesund. An Geschwüre am Körper bzw. an Framboesie weiß er sich nicht zu erinnern, Krankheit begann vor mehreren Jahren gleichzeitig an den unteren Nasenflügeln und an der Oberlippe in der Form kleiner Bläschen bzw. Knötchen, die allmählich sich in fressende Geschwüre verwandelt und allmählich um sich gegriffen hätten, bis seit etwa 2 Jahren unter Bildung von Narbengewebe der Prozeß zum Stillstand kam. Das Septum und die anderen Choanen waren z. T. noch erhalten, Rachen und Mundhöhle noch frei. Nur in der Gegend des linken unteren Nasenganges am Boden der Nasenhöhle eine etwa erbsengroße,

flache, mit mißfarbigen Borken belegte, nässende Exkoriation. Verdächtige Spirochäten daselbst trotz ausgiebiger Untersuchung nicht festzustellen. Keine Drüsenschwellungen am Halse. Nur in den Leisten beiderseits einige kleine, harte Drüsen. Punktion derselben ebenfalls ohne Resultat.

Fall 9—13 betrafen 5 Fälle bei Frauen, die alle sehr gleichartig verliefen, indem mit einer Ausnahme nur die Nasenwand, die Nasenhöhle, nicht aber auch die Mundhöhle betroffen wurden.

Negerin Ebanda Mukoko.

Negerin Ejengele Ekwe aus Bonanjo.

Negerin Bekene (Frau des Dika-Akwa aus Akwa).

Negerin Ngea, Frau des Epee.

Negerin Ndumbe aus Bonebela.

Nur die letztere wies auch alte Narben an Knie, Armen und Hand auf, die von ihr selber mit ihrem Nasenleiden in ursächliche Beziehung gebracht wurden. In 3 von den 5 Fällen war es ohne jede Behandlung zur Heilung gekommen, so daß Material zur histologischen Untersuchung nicht zu erlangen war. Nur in 2 Fällen war noch eine kleine Exkoriation vorn in der Nasenhöhle zu sehen. Mikroskopische Untersuchung des ausgekratzten Materials ergab aber keine verdächtigen Mikroorganismen, speziell keine Spirochäten. Alle 5 Frauen behaupteten, aus gesunder Familie zu stammen und ihres Wissens früher nicht an Framboesie gelitten zu haben (vgl. indes Negerin Ndumbe). 3 dieser 5 Frauen hatten während ihrer Krankheit völlig gesunde Kinder geboren. Eine Frau mit noch bestehender Exkoriation gebar einen Säugling, von dessen Gesundheit ich mich bei wiederholten Untersuchungen selber überzeugen konnte.

Abb. 52. Abgeheilter Fall mit alleiniger Beteiligung der Nase.

Abb. 53 gleichfalls. Bemerkenswert, weil hier die vordere untere Partie des knöchernen Nasengerüstes erhalten geblieben war und nach Art einer Spina aus der Nasenhöhle herausragte.

In den übrigen 3 Fällen sind die Abbildungen leider verloren gegangen.

Fälle aus Deutsch-Südwestafrika.

Abb. 54 und 55 verdanke ich Herrn Stabsarzt Dr. Naegele, auch aus Deutsch-Südwestafrika, von denen Abb. 55 (Herero-Frau) riesige Zerstörungen der Mundhöhle aufweist. Ätiologische Notizen waren nicht mit übersandt. Abb. 54 (Hottentotte).

Fälle aus Neu-Guinea.

Die Abb. 56—60 verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Professor Neuhaus, dem bekannten Neu-Guinea-Forscher. Auch hier fehlten nähere anamnestische Daten, und leider auch pathologisch-anatomisches Material für die histologische Untersuchung. Wie die Abbildungen zeigen, handelt es sich scheinbar um ganz ähnliche Krankheitsbilder wie in Kamerun. Professor Neuhaus schreibt mir, daß nach Angabe der Missionare in Neu-Guinea, die die Patienten jahrelang beobachtet hätten, die Krankheit zeitweise zurückginge, um gelegentlich wieder schlimmer zu werden. Sie scheine im allgemeinen gutartig zu sein und sich auf die Weichteile zu beschränken, indes zeigen Abb. 57 und 59 auch dort eine deutliche Beteiligung der knöchernen Partien der Nase.

Zusammenfassend wäre über meine 13 Fälle in Kamerun und die bisherige Literatur zu bemerken:

1. Betroffen waren in allen 13 Fällen a) die Nase bzw. die Nasenhöhle sowie mehrfach auch die Umgebung der Nase (Oberlippe bzw. Wange);

b) in 3 Fällen außerdem die Mund- bzw. Rachenhöhle;

c) in 3 Fällen außerdem Teile der Haut am Rumpfe bzw. an den Gliedmaßen.

2. Deformationen am Knochensystem des übrigen Körpers (also abgesehen von Mund und Nasenhöhle, wie sie bei Spätformen der Lues und Framboesie beschrieben, waren in keinem der 13 Fälle nachzuweisen.

3. In sämtlichen Fällen, wo die mikroskopische bzw. die histologische Untersuchung möglich war, ließen sich trotz sorgsamsten Forschens verdächtige Krankheitserreger nicht feststellen, speziell keine Spirochäten der Lues bzw. Framboesie.

In dem einen Falle, wo in der Tiefe des exzidierten Gewebes Zellen sich fanden, die an Blastomyzeten erinnerten, handelte es sich wohl um ein vereinzeltes, also wohl zufälliges Vorkommen.

4. In allen Fällen war die deutliche Neigung zu Spontanheilung bemerkenswert.

5. In allen Fällen war Überstehen früherer Framboesie in der Kindheit nicht mit Sicherheit auszuschließen, wenn auch alle erklärten, mit Wissen nicht an Framboesie gelitten zu haben.

6. Da die Fälle vor Einführung des Neosalvarsans zur Beobachtung kamen, konnte dieses nicht erprobt werden. Die Beeinflußbarkeit durch Hg schien kaum nennenswert, durch Jodkali immerhin angedeutet.

7. In den 2 Fällen, wo aus äußeren Gründen allein Wa-Untersuchung möglich war (durch den verstorbenen Löhlein), war dieselbe deutlich positiv.

8. Eine Übertragbarkeit auf Neugeborene war nicht im geringsten nachweisbar, auch nicht auf Angehörige. Daher bestand scheinbar keine Scheu vor der Krankheit. Nur in 1 Falle soll auch die Mutter an der Krankheit gelitten haben.

9. Die Krankheit erinnerte in Kamerun klinisch ganz an die in der Südsee beschriebenen Formen.

10. Wenn auch auf Grund der neuen Forschung Neosalvarsan bzw. ähnliche Mittel als spezifisches Mittel gegen Gangosa zu gelten

haben, so ist doch, wenigstens in Kamerun, m. E. Syphilis als Ursache derselben aus den früheren erwähnten Ursachen (Nichtübertragbarkeit auf die Nachkommenschaft, Fehlen der spez. Spirochäten in den erkrankten Stellen) abzulehnen.

11. Framboesie als Ursache ist, trotz des bisherigen Fehlens eines spezifischen Spirochätenbefundes, vielleicht als wahrscheinlich anzunehmen, da bei tertiärer Framboesie überhaupt der Spirochätennachweis selten oder gar nicht zu erbringen ist. Immerhin stellt die Gangosa bisher ein so charakteristisches Krankheitsbild dar, daß der Vorschlag Kerrs, ihn überhaupt zu eliminieren, bis auf weiteres abzulehnen ist. Mit Sicherheit ist die Frage der Ätiologie noch nicht gelöst.

12. Klinisch ganz ähnliche Krankheitsbilder, die außer auf Leishmaniosis bzw. Lues auf noch unbekannte Faktoren zurückzuführen sind (vgl. Arrowsmith), kommen zweifellos vor. Etwaige spezifische Blastomyzeten und Bazillen erscheinen bisher noch nicht genügend bewiesen und bedürfen jedenfalls weiterer Bestätigung.

Literatur.

Angeny, G. L., Gangosa. New Orleans Med. a. Surg. J., Bd. 65, Nr. 2.
Arrowsmith, H., Gangosa. Laryngoscope, 1921, Bd. 31, Nr. 11.
Baermann u. Halberstädter, Geneesk. Tijdschr. voor Ned. Indie, 1906, S. 185.
Baermann, G., Die spezifischen Veränderungen der Haut, der Hände und Füße bei Framboesie usw. Beih. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 15, Nr. 6.
Bahr, Phil., Notes on Yaws in Ceylon with special Reference to its Distribution in that Island and its Tertiary Manifestation. Ann. Trop. Med. and Parasit., Bd. 8, Nr. 4.
Bercowitz, N., Gangosa in Hainan. China Med. J., 1922, Bd. 36, Nr. 3.
Boissière: Filariasis and Framboesie in Fidji. J. of trop. med. and hyg., 1904, S. 179.
Botreau-Roussel, Ostéites Pianiques. Verlag, Masson & Co., Paris.
Branch, C. W., Rhino-pharyngitis mutilans. J. of trop. Med., 1906, Nr. 10.
Brault, J., Les tumeurs chez les indigènes musulmans algériens. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Bd. 10, S. 365.
Breinl, S., Preliminary Report on the Journey to New Guinea, 1912, June to August. Papua Annual Report for the Year 1912—13, S. 155—158.
Breinl, S., Gangosa in New Guinea and its Etiology. Ann. Trop. Med. and Parasit., 1915, Bd. 9, Nr. 2.
Brennan, F. H. and J. H. Harvey Pirie, Gangosa in Afrika. Med. J. S. Africa, 1918, Bd. 13, Nr. 11.
Brug, S. L., Tertiäre Framboesia. Geneesk. Tijdschr. voor Ned. Indie, Feestbundel, 1911, S. 172.
Butler, The Application of Wassermanns Reaction to the solution of the

Etiology of Tropical Ulcerations. Far East Assoc. Trop. Med. C. R. III. Congr. Biennal Saigon, 1913/1914, S. 395.

Byam and Archibald, The Practice of Medicine in the Tropics, 1923, Bd. 2.

Castellani and Chalmers, Manual of tropical Medicine. London 1919.

Crichlow, N., Two cases of Gangosa in Natives of the Salomon Islands, Western Pacific. J. of trop. med. and hyg., 1921, Bd. 24, Nr. 6.

van Dijke, M. L., C. Bakker and H. W. Hoesen, On the etiology of Rhinopharyngitis mutilans. Trans. 4. Congress Far Eastern Assoc. Trop. med., 1921, Bd. 2, S. 129—137 (Ref. Trop. Dis. Bull., 1923, Bd. 20, Nr. 7, S. 618).

van Driel, B. M., Rhinopharyngitis mutilans. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.. 1922, Bd. 66, Nr. 16.

Franchini, Sur un cas de Leishmaniosis Americaine. Bull. Soc. Exot., 1913, Bd. 6, S. 219.

Fülleborn und Mayer, Aus den Berichten über eine tropenmedizinische Studienreise. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, S. 425.

Fülleborn, Kasuistische Beiträge zur Pathologie der Südseeeingeborenen. Rhinopharyngitis mutilans und andere ulzeröse Prozesse. Unnas Festschrift. Verlag L. Voß, Hamburg und Leipzig 1908.

Garrison, Gangosa in Guam. Bull. Manila Med. Soc., 1910, Nr. 10 (Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 15).

Geiger, Gangosa in Guam. U. S. Naval med. Bull., 1908, Bd. 2, H. 1.

Greggio, G., Treatment of Yaws and other Diseases in the Belgian Congo by Neosalvarsan. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1917, Bd. 10, Nr. 8.

Hallenberger, Die Framboesia tropica in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1916, Bd. 20, Beih. 3.

Harper, Ph., und G. W. A. Lynch, The Etiology of Gangosa and allied Conditions. Lancet, 9. Juni 1917.

Holländer, Krankheitsdarstellungen aus der Zeit vor Kolumbus. Umschau, 1909, S. 775.

Howard, Tertiary Yaws. J. of trop. med. and hyg., 1. Juli 1908.

Hund, D. und A. L. Johnson, Yaws. A study based on over 2000 cases treated in America Samoa. U. S. Naval med. Bull., Bd. 18, Nr. 5.

Jagatpati Roy, A Case of Gangosa at the Alipore Jail. Indian Med. Gaz., 1918, Bd. 53, Nr. 5.

Jähnel, Fr. und J. Lange, Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Framboesie und Syphilis usw. Münchner m. W., 1925, Nr. 35.

Johnson, A case of Gangosa. U. S. Naval med. Bull., 1916, Nr. 4, S. 667.

Kerr, W. M., A report on the prevalence of Framboesie in Guam and its connexion with etiology in Gangosa. U. S. Naval med. Bull., 1912, Bd. 6, Nr. 4.

Kerr, W. M., Gangosa. U. S. Naval med. Bull., 1915, Bd. 7, H. 2.

Kerr, W. M., Should Gangosa be removed from the Nomenclature of tropical medicine? Am. J. of trop. Med., 1922, Bd. 2, Nr. 4.

Kindleberger, C. P., A Study of the Etiology of Gangosa in Guam. Based upon Luetin Reactions and Noguchi Tests on 369 Gangosas and 16 Controls. U. S. Naval med. Bull., 1914, Nr. 3, S. 381.

Krämer, A., Die wichtigsten Hautkrankheiten der Südsee. Anhang zu Bd. 2. Die Samoainseln. Stuttgart 1902.

Krämer, A., Die Medizin der Truker. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1908, S. 456.

Kritzler, Bild eines Falles von Gangosa. Zschr. f. ärztl. Fortbild., 1918, Nr. 1, S. 6.

Krulle, Bericht über die auf den Marshallinseln herrschenden Geschlechts- und Hautkrankheiten. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 1903. Bd. 20, H. 1.

La Cava, Sulla Leishmaniosi delle mucose e del primo reperto di Leishmania Tropica Flagellata nel corpo umano. Malaria e Malattie dei paesi caldi. Nov. Anno, 1912, III, Nr. 11.

Lambie, T., Brief Notes on the Clinical Features of Diseases Prevalent in Upper Nile and Sobat Pibor District. J. trop. med. and hyg., 1917, Bd. 20, Nr. 6.

Leys, J. F., Rhinopharyngitis mutilans (destructive ulcerous Rhinopharyngitis). A Problem in tropical pathology. J. of trop. Med., 15. Februar 1906.

Löhlein, M., Beiträge zur Pathologie der Eingeborenen von Kamerun. Beiheft z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1912, Bd. 16, Beih. 9.

Lynch, G. W. A., Yaws and Syphilis. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1917, Bd. 10, Nr. 6.

Manson-Bahr, Tropical Diseases. Cassell & Co., London 1925, 8. Edition.

Mehrdorf, R., Über Espundia. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1922, Bd. 26, Nr. 1.

Mink und McLean, Gangosa. J. Am. m. Ass., 1906, Bd. 47, S. 1166.

Mink und McLean, Gangosa. J. of cut. dis., 1907, S. 50.

Musgrave, W. E. und H. T. Marshall, Gangosa in the Philippine. Islands. Philipp. J. of Sc., 1907, Bd. 2, Nr. 4.

Nicolas, F., Notes on the Nose and Throat Manifestations of tertiary Yaws. J. Philipp. Islands Med. Assoc., 1924, Bd. 4, Nr. 4.

van Nitsen, R., Les manifestations tertiaires du Pian dans la région du Tanganika, Moëro. Ann. Soc. Belge de Med. Trop. Brüssel, 1920, Bd. 1, Nr. 1.

Noel, P., Pian des muqueuses. Ann. des Derm. et Syph., 1921, Nr. 2, S. 72.

Odell, H. E., Is Gangosa a form of Syphilis? U. S. Naval med. Bull., 1911. Bd. 5, H. 4 (Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 16, H. 12).

Plehn und Mense, Die tropischen Hautkrankheiten. In Menses Handb. d. Tropenkrankh., 1924, Bd. 2.

Rat, A Paper on Yaws. J. of trop. Med., 1902, S. 205.

Rat, Rhinopharyngitis lesions in Yaws. J. of trop. Med., 1. Mai 1906, S. 135.

Reasoner, M. A. und H. J. Nichols, The use of Arsphenamin in Nonsyphilitic Diseases. J. Am. m. Ass., 1920, Bd. 75, Nr. 10.

Rho, Ph., Framboesia tropicale, buba brasiliana e malattia del Breda. Policlinico. Sez. prat., 1911, Bd. 21.

Robertson, J. of trop. Med., 1908, S. 17.

Rositter, Report of a case ressembling gangosa in which treponema pertenue was present. U. S. Naval med. Bull., 1912, Bd. 6, H. 1.

Rousseau, L., Notes sur la Syphilis et le Pian en Cameroun. Bull. Soc. Path. exot., 1919, Nr. 7, S. 407.
Schmitter, F., The Etiology of Gangosa and its Relation to Papulo-Circinate Yaws. J. trop. med. and hyg., 1921, Bd. 24, Nr. 17.
Splendore, A., Buba-Blastomicosi-Leishmaniosi. Note sopra alcune affecioni framboesische osservate in Brasile. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1911, H. 4.
Splendore, A., Zymonematosi con localizzazione nella cavità della bocca, osservata in Brasile. Bull. Soc. Path., 1912, Nr. 5.
Turkhud, D. A., Gangosa. Indian Med. Gaz., 5. Februar 1917, S. 52.
Viana, C., Über durch Leishmania verursachte Hautgeschwüre. Ann. paulistas de medicina e cirurgia, 1914, Nr. 6.
Waar, C. A. H., Rhinopharyngitis mutilans (Gangosa). Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., 21. 3. 1925, S. 1301.
Wise, F., The United States of Columbia a Fertile Field of Research for the Dermatologist. J. Cutan. Dis. including Syph., 1914, Bd. 32, Nr. 12.
Ziemann, H., Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete, 1905, S. 180.
Ziemann, H., Über die Ngundukrankheit bei Affen und Menschen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1922, S. 331.

Diskussion.

Fülleborn: „Gangosa" ist offenbar ein Name für — wenigstens in ihren Endstadien — ähnlich aussehende Zerstörungsprozesse ganz verschiedener Ätiologie, der als eine rein klinisch-symptomatische Bezeichnung auch seine Berechtigung hat.

Wenn tertiäre Framboesie als eine dieser Ursachen angesprochen wird, so müssen wir annehmen, daß sich die Framboesie in verschiedenen Weltgegenden verschieden äußert, was ja im Hinblick auf die verwandte Lues durchaus denkbar wäre. Jedenfalls ist nach meinen persönlichen Erfahrungen die Gangosa in Ostafrika trotz weitverbreiteter Framboesie zum mindesten überaus selten, während sie in der Südsee, wo Framboesie gleichfalls zu Hause ist, stellenweise recht oft angetroffen wird. Auffällig ist es aber immerhin, daß es auch in der Südsee ganz bestimmte Inselchen sind, wo Gangosa gehäuft auftritt; freilich bringen es die eigenartigen ethnologischen Verhältnisse dieser Gebiete mit sich, daß oft kaum ein Verkehr mit den Nachbarorten besteht.

Ich benutze die Gelegenheit, um die Herren Kollegen zu fragen, ob sie die große geschwürige Zerstörung der unteren Rückenhaut, die Ihnen dieses nach der Natur gemalte Bild zeigt, für die Folgen von Framboesie halten würden; es handelt sich um einen Südsee-Häuptling, der vor etwa 20 Jahren in unserem Hamburger Krankenhause Aufnahme fand. Auch für Ihre Ansicht, was für eine Hautkrankheit es sein mag, die den halben Rücken dieses Eingeborenen aus dem Bismarck-Archipel wie mit einem weißen Überzug bedeckt, wäre ich dankbar.

Plehn: Gangosa ist der Name für ein Symptomenbild, das auf verschiedener Grundlage sich entwickeln kann. Z. B. als tertiäre Framboesie, als Leishmaniose, als Pilzkrankheit, wohl auch als Lepra. Namentlich bevor der

Prozeß abgeschlossen ist, kann es ganz unmöglich sein, auf den Anblick hin zu sagen, welche Ätiologie vorliegt. Man muß das mit allen Mitteln in jedem Falle festzustellen suchen, zumal auch die Therapie davon abhängt. Die Versuche, eine einheitliche Ursache für das schließliche Krankheitsbild zu finden, halte ich für wenig aussichtsreich.

Schüffner: Der Auffassung von H. Fülleborn möchte ich durchaus zustimmen, nämlich, daß die Stämme der Framboesie verschieden sein können. So habe ich es mir erklärt, daß hier die Gangosa wohl, dort nicht vorkommt. Das hat auch für andere Erscheinungen, z. B. die von mir beschriebene Periostitis ossificans, die eben erwähnt wurde, Geltung. Aber der Wechsel geht noch weiter, er ist nach meiner Erfahrung selbst ein zeitlicher. Während ich in den Jahren 1906—1909 die Periostitis recht häufig sah, sah ich später, noch lange vor der Einbürgerung des Salvarsans, dieses Syndrom außerordentlich selten. Die endemische Framboesie scheint demnach, was ihr mehr oder weniger heftiges Auftreten betrifft, in stark gebogener Linie zu verlaufen.

G. Sticker: In den Bildern der Gangosakranken zeigen sich, soweit die Zähne sichtbar sind, Veränderungen, wie sie den Zahnabnormitäten bei der Syphilis hereditaria tarda entsprechen. Das dürfte darauf hinweisen, daß die betreffenden Fälle von Gangosaerkrankung auf einer in der Embryonal- oder Fötalzeit geschehenen Infektion (Syphilis, Framboesie usw.) beruht.

Kudicke: In der vom Vortragenden angeschnittenen Frage der Identität oder Verschiedenheit von Framboesie und Syphilis stützen sich unsere Anschauungen auf Untersuchungen, die mit zu wenig Stämmen angestellt sind. Die Versuche Jähnels und andere zeigen, daß die Frage noch keineswegs gelöst ist und der Neubearbeitung bedarf.

Kleine hat die gleichen Krankheitsbilder in den verschiedensten Teilen Afrikas gesehen. Die Diagnose wurde von den behandelnden Ärzten teils auf Lepra, teils auf Syphilis oder auch auf Framboesie gestellt. Kleine glaubt nicht, daß es sich um eine einheitliche Krankheit mit einem bestimmten Erreger, sondern um ein gleichartiges Endsymptom verschiedener Ätiologie handelt.

Mense: Im Innern des Kongogebiets gab es Mitte der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts viel altansässige Framboesie, aber nie habe ich Gangosa gesehen. Syphilis fehlte bei der bodenständigen Bevölkerung und war erst in der Einschleppung begriffen, von Osten her durch die sogenannten Araber und arabisierte Neger, von Westen durch Weiße.

Ich halte die Gangosa für ein Krankheitsbild, nicht für eine Krankheit, vielleicht für eine Mischinfektion, ausgehend von der auch in Europa als hartnäckig bekannten Ulzeration des vorderen knorpeligen Septums.

Ziemann (Schlußwort): Gegensätze zu meinen Ausführungen habe ich bei den Vorrednern nicht gefunden. Ich hatte ja deutlich betont, daß klinisch ganz ähnliche Krankheitsbilder der Gangosa eine verschiedene Ätiologie haben können, Lues, Leishmaniosen, Framboesie usw., daß aber die Ätiologie der typischen Gangosa der Alten Welt, bei der Leishmanien, Lues, Tuberkulose, Blastomyzeten auszuschließen sind, noch nicht mit

Sicherheit geklärt ist, wenn auch tertiäre Framboesie wahrscheinlich die Ursache ist. Den von Herrn Fülleborn demonstrierten Fall mit großer Ulzeration auf der linken Hinterbacke hätte ich in Europa als tertiäre Lues aufgefaßt, auf Grund eines ganz ähnlichen Falles, den ich seinerzeit bei einem jungen Mädchen aus Konstantinopel gesehen.

Das Problem, warum Gangosa, angenommen es wäre tertiäre Framboesie, so mit Vorliebe die Mund-Nasengegend betrifft, ist auch noch ungelöst. Die Annahme, daß es sich dabei um eventuelle sekundäre Affektionen handelt, möchte ich nicht teilen, sondern annehmen, daß diese Tatsache dadurch zu erklären ist, daß es soeben, wie schon Schüffner und andere annehmen, verschiedene Stämme von Framboesiespirochäten gibt, die mit Vorliebe zu papulozirzinären Formen und damit zu Gangosa führen. Kudicke hat recht. wenn er mit Jähnel und Lange fordert, daß bei der experimentellen Prüfung der Beziehungen zwischen Framboesie und Lues verschiedene Stämme von Framboesiespirochäten zu verwenden sind.

Die Bekämpfung der Framboesia tropica.

Von

Dr. Ch. W. F. Winckel,

Inspektor für West-Java im Niederl.-Indischen Gesundheitsamt.

Wenn ich einige Minuten um ihre Aufmerksamkeit bitte für eine Besprechung der Framboesiebekämpfung, so tue ich dies in der Annahme, daß fast alle Anwesenden durch eigene Anschauung in der Lage waren, sich ein Urteil zu bilden über die Bedeutung, welche diese Volksseuche für die Tropenvölker hat.

Das klinische Bild der Framboesie ist Ihnen zur Genüge bekannt; nur will ich kurz darauf weisen, daß die Untersuchungen der letzten 10—20 Jahre gezeigt haben, daß vieles auf Rechnung der Framboesie kommt, was früher auf andere Krankheiten geschoben wurde. Viele Fälle, früher für tertiäre Syphilis gehalten, werden jetzt als tertiäre Framboesie angesehen; ich nenne weiter nur die „Nodosités juxtarticulaires“, die Pseudolepra, Nasopharyngitis mutilans, Gangosa und Gundu, alles Krankheiten der warmen Länder, welche mit mehr oder weniger Sicherheit für solche framboetischer Art gehalten werden.

Kurzum, die Bedeutung der Framboesie für die Tropenvölker wird von maßgebender Seite für immer größer angesehen. Da kommt noch hinzu, daß in manchen Gegenden von einer Durchseuchung gesprochen werden kann; es gibt z. B. auf Java Distrikte, wo 90% der Bevölkerung infiziert sind; in den Fijiinseln sollen 95% der Kinder erkrankt sein, und in Brasilien sind Gegenden, wo dies bei 60% der Bevölkerung der Fall ist, usw. Bedenkt man weiter, daß manche Patienten durch ihr Leiden verstümmelt werden und dadurch der Gemeinschaft zur Last fallen, so wird es deutlich, wie diese Seuche in das

dortige Leben einschneidet, und welch eine Wohltat die Befreiung davon für die Einwohner der Tropen sein würde.

Die Bekämpfung der Framboesie kann sich der verschiedenen Methoden, für andere Krankheiten so gut geeignet, nicht bedienen. Isolierung der Kranken ist unausführbar; aktive oder passive Immunisierung sind unmöglich, und die Ausrottung durch Verbesserung der allgemeinen Verhältnisse (Kleidung, Wohnung, Bekämpfung der Fliegenplage usw.) ist ebenfalls aussichtslos. So bleibt, soweit jetzt bekannt, nur die individuelle Behandlung der schon Angesteckten, und es ist für die Gesundheitsämter in den Tropen ein besonders glücklicher Umstand, daß das Salvarsan bei Framboesie eine so brillante Auswirkung hat; ich brauche in diesem Kreise wohl nicht das Loblied des Salvarsans und des Neosalvarsans zu singen. Wie in anderen Tropenländern, so war auch bei uns diese Wirkung des Neosalvarsans bekannt. Der Weltkrieg jedoch machte den Bezug dieses Mittels sehr schwierig, so daß es bis 1919 dauerte, bevor nennenswerte Quantitäten uns zur Verfügung standen.

Am Ende jenes Jahres konnte also die regelmäßige Bekämpfung anfangen, und nun wurde das niederländisch-indische Gesundheitsamt vor die Frage gestellt, die Bevölkerung, die sich gegenüber den europäischen Heilmethoden ziemlich scheu verhielt, so weit zu bringen, daß sie sich mit dem Neosalvarsan einspritzen ließ, und zwar ohne zu große Ausgabe für die Staatskasse. Um den letzteren Punkt genügend würdigen zu können, muß man wissen, daß eine Tube Neosalvarsan à 900 mg im Jahre 1919 12 Goldmark kostete, so daß bei allgemeiner Anwendung der ganze Etat des Gesundheitsamtes, soweit bestimmt für Ankauf von pharmazeutischen Präparaten, Verbandstoffen usw. (etwa 2 Millionen Goldmark), schon daran aufgehen würde. Deshalb, und auch noch aus anderen Gründen, wurde vom Gesundheitsamt beschlossen, zu versuchen, ob die Bevölkerung das Neosalvarsan bezahlen könne.

Gelänge dieser Versuch, so wären die folgenden Vorteile errungen:

1. Ansehnliche Erleichterung für die Staatskasse, wie schon erläutert.

2. Die Erziehung der eingeborenen Bevölkerung zu dem Begriffe, daß die Regierung nicht für jedermann Medizin usw. umsonst zur Verfügung stellen kann.

Dies war in Niederländisch-Indien immer die Gewohnheit gewesen; alle Eingeborenen waren quasi arm und bekamen ärztliche

Hilfe, Medizin usw. umsonst, das heißt soweit dies zu erschaffen war. Weil nun tatsächlich überall in der Welt die Würdigung einer Sache abhängt von dem Umstande, ob man sich etwas zur Erreichung dieser entsagen mußte, so daß im allgemeinen weniger beachtet wird, was man umsonst bekam, so wurde auch die umsonst geschenkte Medizin von der Bevölkerung wenig gewürdigt[1]). Man dachte vielleicht auch mit Laokoon: Timeo Danaos et dona ferentes.

Für den Versuch, dies zu ändern, war das Neosalvarsan das geeignetste Objekt; erstens war es teuer, also der Mühe wert, und zweitens wirkt es prompt, eine Eigenschaft, die jedermann gern an eine Arznei stellt, und besonders natürlich das einfache Gemüt einer ziemlich unzivilisierten Bevölkerung.

Um nun den nötigen Kontakt mit der Bevölkerung zu erringen, wurde Gebrauch gemacht von den Versammlungen, welche von den Regenten, in Anwesenheit der europäischen Regierungsbeamten, mit den subalternen eingeborenen Beamten einmal im Monat gehalten werden, zur Besprechung der verschiedenen Verwaltungsangelegenheiten.

Solch eine Versammlung wird beigewohnt von den Ärzten des Gesundheitsamtes, wobei der Ortsarzt die anwesenden Regierungsbeamten daran erinnert, daß in ihrem Bezirk die Bevölkerung an Framboesie leidet. Er weist daraufhin, daß die Wissenschaft den Ärzten ein gutes Heilmittel, das Neosalvarsan, in die Hände gegeben hat, und daß die Regierung dieses Mittel zur Verfügung stellen will, um zu versuchen, die Krankheit auszurotten. Das Mittel ist jedoch teuer, und die Regierung will und kann es nicht umsonst hergeben, weil sie weiß, daß manche Kranken wohlhabend genug sind, um etwas zu bezahlen. Nur den wirklich Armen soll umsonst geholfen werden.

Die Regierungsbeamten werden deshalb gebeten, mitzuhelfen, so daß das Neosalvarsan bei der Bevölkerung bekannt wird. Dazu werden sie ersucht, aus jedem Dorfe ihrer Bezirke einige Framboesieleidende, am liebsten Unbemittelte, zu sammeln und in das Krankenhaus der Regentschaftshauptstadt zu schicken, wo sie, als Propagandamaterial, umsonst Aufnahme finden werden. Der Arzt wird die Kranken, wieder umsonst, mit Neosalvarsan einmal einspritzen, und die Resultate den Herren bei der nächsten Versammlung vorführen.

Nach Ablauf dieser Ausführungen bekommen die Beamten schließlich den Auftrag, für die Zusendung der nötigen Patienten zu sorgen; man kann die Diagnostizierung ruhig den Beamten überlassen, weil jeder Eingeborene von jung auf vertraut ist mit dem Krankheitsbilde.

---

[1]) Andere Faktoren trugen hierzu natürlich das ihrige bei; diese Umstände tun hier jedoch nichts zur Sache.

Also geschieht nun, und bald sind die Patienten in der gewünschten Zahl zusammen, und einige Tage vor der nächsten Versammlung einmal mit Neosalvarsan eingespritzt. Der Arzt hat die Behandlung so geregelt, daß ein Teil der Kranken eine Woche, ein anderer Teil 5 und 3 Tage vor der Versammlung eingespritzt ist, ein kleiner Teil noch nicht, um den Beamten Patienten in den verschiedenen Stadien der Heilung vorzuführen, und um zur Vergleichung auch einige unbehandelte Kranken zeigen zu können. Bei der nächsten Monatsversammlung, worauf zur Förderung der Öffentlichkeit nicht nur Regierungsbeamte, sondern auch Dorfpriester, Lehrer, Hadschis usw. eingeladen sind, zeigt der Ortsarzt den Anwesenden den brillanten Erfolg der Behandlung, und bittet sie, nun bei der Bevölkerung Propaganda für das Neosalvarsan zu machen. Manchmal wird bei solchen Gelegenheiten der Erfolg der Vorführung viel größer, indem die Kranken selbst das Wort nehmen, und den Umstehenden erzählen, daß sie sich wie neugeboren fühlen. Ich habe es mitgemacht, daß eine alte Frau aufstand und mit Freuden erzählte, daß sie jetzt endlich von ihren Knochenschmerzen, woran sie schon Jahre litt, befreit sei. Ein Kuli mit Framboesie der Sohlen (Bubul), der vorher vor Schmerzen nicht mehr gehen konnte, stampfte nun mit seinen geheilten Füßen auf den harten Steinboden, um die Schmerzlosigkeit zu zeigen. Man versteht, daß solche Zeugnisse der Kranken eine bessere Wirkung auf das Publikum ausüben als die besten ärztlichen Ausführungen.

Das niederländisch-indische Gesundheitsamt verfügt zur Propaganda in den entlegeneren Gegenden auch über Plakate, in den verschiedenen Landessprachen gedruckt; das beigefügte Bild zeigt solch ein Plakat, mit den Bildern von 3 Patienten vor und nach der Einspritzung.

Hiermit ist die Propaganda angefangen, und die Kranken gehen in ihre Dörfer zurück, mit der Bitte, zu Hause von der Wunderwirkung des Salvarsans zu erzählen. Der Arzt wartet auf den Zulauf ins Krankenhaus; oft muß er erst die Dorfautoritäten nochmals anspornen, meist jedoch kommen bald die Scharen der Framboesiepatienten angelaufen. Jeder geheilte Kranke wird ein neuer Propagandist, und so ist bald der Ruf des neuen Wundermittels bis in die entlegensten Ecken der Regentschaft durchgedrungen. Es gibt in Indien jedoch große Entfernungen, und nur ein Teil der Patienten hat Gelegenheit, zur Hauptstadt zu kommen für die Einspritzung. Dann wird der Arzt gefragt, ob er nicht selbst

auf Reisen gehen kann, um irgendwo einige Hundert Kranke einzuspritzen. Sobald wie möglich wird dies getan.

Die schnelle Wirkung des Salvarsans macht einen enormen Eindruck auf die Bevölkerung; dies scheint auch anderweitig so zu sein; so las ich z. B. in einer englischen Publikation, daß die Patienten in Afrika auf das Salvarsan zuströmen „as bees towards honey". Ich habe selbst folgendes miterlebt. Ende 1920, als der Feldzug gegen Framboesie noch im Anfang war, wollten wir in Pandeglang möglichst viel Patienten versammeln, um den Lehrern der Bataviaschen Ärzteschule die Gelegenheit zu geben, interessante Fälle zu untersuchen. Ich fragte deshalb den Regenten, den Einwohnern eines entlegenen Distriktes mitzuteilen, daß Patienten aus der Gegend umsonst eingespritzt werden könnten. Der Erfolg war verblüffend, weil es sich bei unserer Ankunft in Pandeglang zeigte, daß 2300 Leute versammelt waren. Eine solche Anzahl ist natürlich Ausnahme; es kommt jedoch sehr oft vor, daß der Arzt 400—500 Leute vorfindet, die alle eingespritzt werden wollen, wenn möglich an einem Tage. Dies ist natürlich allein möglich, wenn die Ausrüstung des Arztes vollkommen ist: gute Spritzen, erstklassige Kanülen in großer Zahl, und geschultes Hilfspersonal, meist Krankenpfleger. Letztere öffnen die Tuben, machen die Neosalvarsanlösung, kochen die Kanülen aus, säubern und füllen die Spritzen. Die anwesenden Beamten bestimmen, wieviel jeder zu bezahlen hat (es gibt Scheine zu 50, 100 und 150 Cents, und arme Leute werden umsonst eingespritzt), nehmen das Geld ein, und die Polizei sorgt für Ordnung unter der Menschenmasse. Auch die Stauung der Armvenen kann ein Laie besorgen, und so hat der Arzt selbst nur zu sorgen für die Indikationsstellung, für die Bestimmung der Dosis und für die eigentliche Injektion. Auf solche Weise kann er mindestens 60 intravenöse Einspritzungen pro Stunde machen, wenn die nötige Übung da ist.

Die Popularität des Neosalvarsans ergibt sich auch aus folgenden Beispielen.

In Süd-Bantam errichtete die Bevölkerung in einigen Dörfern einen Salvarsanklub, „Perkumpulan orang sakit patek atau sebagainja", abgekürzt POSPAS. genannt. Jedes Mitglied zahlte wöchentlich 10 Cent, so daß jede Woche eine Anzahl Leute zum Hospital fahren konnte, um eingespritzt zu werden. Dieser Verein hat solange bestanden, wie es nötig war; die Framboesie ist in der Gegend nahezu verschwunden, und der Verein konnte also aufgelöst werden.

In Süd-Preanger haben die eingespritzten Patienten am Abend des Be-

handlungstages zu Ehren Ehrlichs einen großen Steinhaufen errichtet; jeder Kranke schleppte einen Stein herbei.

Im August 1921 tagte in Batavia der Kongreß der FEATM.; aus Japan nahm u. a. auch Hata daran teil. Weil in Japan selbst Framboesie unbekannt ist, wurde von dieser Gelegenheit Gebrauch gemacht, ihm eine Anzahl Framboesiepatienten vorzuführen, zum Teil nach Einspritzung. Diese Vorführung war so eingerichtet, wie ich bei den Propagandaversammlungen beschrieb, so daß Hata einen Eindruck bekommen konnte sowohl von der Krankheit wie von den Erfolgen des Neosalvarsans.

Die Bevölkerung, unter Anführung ihres Regenten, hatte die Gelegenheit ergriffen, dem Miterfinder des Salvarsans zu huldigen. Das Krankenhaus flaggte, das Gamelanorchester des Regenten spielte, und zahlreiche Beamte, Geistliche und andere führende Persönlichkeiten waren anwesend. Ein geheilter Kranker sang ein Lied zum Lobe des Salvarsans und dessen Erfinder; dasselbe tat ein Chor von Schülerinnen, und zum Schluß wurde, was am meisten Eindruck auf die Kongreßärzte und Hata selbst machte, vom Penghulu in laut vorgetragenem Gebet Allahs Segen für Hata erfleht, wobei die Hunderte von Anwesenden zur Bekräftigung mit hocherhobenen Händen und mit lauter Stimme mit immer wiederholtem „Amin" einfielen. Hata war tiefgerührt, erwähnte in einer Ansprache, wie leid es ihm täte, daß Ehrlich, dem das größere Verdienst gebühre, schon gestorben sei. Später hat er anderen und mir erklärt, in Pandeglang den schönsten Tag seines Lebens gehabt zu haben.

Die Popularität des Neosalvarsans wurde auch später von der Bevölkerung sehr nett demonstriert, bei dem Jubiläumsfeste im Jahre 1923, anläßlich der 25jährigen Regierung unserer Königin. Die Eingeborenen hatten einen Festzug zusammengestellt, Vorhin (1898) und Jetzt (1923) genannt. In diesem Festzug war eine der Hauptnummern eine Anzahl junger Leute, welche mit verschiedenen Farben sich das schönste Framboesieexanthem hatten angemalt; dies war das Vorhin. Die Gegenwart wurde vorgestellt durch eine riesige Salvarsanampulle, eine aus Holz verfertigte, vergrößerte Nachahmung einer Spritze mit Nadel, und eine Anzahl Mädchen und Knaben mit glatten Gesichtern.

In den letzten Jahren wird bei Framboesie, wie bei Syphilis, neben den Arsenpräparaten vielfach vom Bismut Gebrauch gemacht; wir haben in Niederländisch-Indien bei der Framboesiebekämpfung ausschließlich Neosalvarsan gebraucht, weil wir das Bedürfnis nicht fühlten, ein anderes Mittel zu suchen und zu versuchen. Die poliklinische Bedienung scheint bei unseren eingeborenen Framboesiepatienten kaum jemals Unglücksfälle zu verursachen; bei Erwachsenen wird selten mehr als 450 mg pro dosi gegeben, bei Kindern entsprechend weniger. Allerdings ist das Neosalvarsan noch immer ein teures Präparat; obgleich die Höchster Farbwerke es für unsere Regierung in großen Quantitäten verhältnismäßig billig liefern, kommt es doch noch auf 1000 Gulden pro Kilogramm, Fracht und andere Unkosten einbegriffen. Manche Bismut-

präparate sind erheblich billiger, jedoch wir haben erreicht, daß die Bevölkerung nicht nur das Neosalvarsan, sondern auch andere Kosten (für Spritzen, Kanülen, destilliertes Wasser usw.) bezahlt. Sie tut dies nur, weil sie für das Mittel begeistert ist. Das Bismut scheint mir für diese Kraftprobe weniger geeignet zu sein, weil es weniger schnell wirkt. Es ist ja doch bekannt, daß 3—5 Bismuteinspritzungen dasselbe Resultat geben wie eine, höchstens 2 Neosalvarsaneinspritzungen. Dabei haben wir bei der Framboesiebekämpfung gerade die schnelle Wirkung so nötig, weil es so schwierig ist, die Eingeborenen so weit zu kriegen, daß sie sich eine Reihe von Einspritzungen gefallen lassen.

In Ländern, wo das Salvarsan bei der Bevölkerung noch nicht bekannt ist, kann man natürlich den Versuch einer allgemeinen Framboesiebekämpfung mit anderen Präparaten machen; über die Wirkung des Bismuts besteht schon eine ansehnliche Literatur, auf welche ich der Kürze halber verweisen möchte. In Indien jedoch hat sich das Neosalvarsan schon so eingebürgert, daß die Patienten bei Einspritzung von anderen Mitteln protestieren würden. Wir haben dies schon erfahren bei einem Versuch mit Sulfoxylsalvarsan. Sobald die Patienten bemerkten, daß die mit diesem neuen Präparat Eingespritzten langsamer heilten wie mit dem altgewöhnten Neosalvarsan, kamen sie mit der Bitte, ob wir letzteres weiter gebrauchen wollten.

Die Reputation des Neosalvarsans hat aber auch seine Schattenseiten. Komische Inzidente kommen vor, wenn z. B. ein Kranker, der seine Einspritzung bekommen hat, den anderen Arm hinhält, um da gleich die zweite Injektion zu bekommen! Schwieriger wird es, wenn Leprapatienten, oder Blinde, Taubstumme usw. die Ärzte um eine Injektion fragen, oft flehend. Es ist sehr schwierig, solche Leute uneingespritzt wegzukriegen, und mancher fühlt sich dann ungerechterweise zurückgesetzt bei seinen glücklicheren Landsleuten, denen es wohl gelungen ist, eine Einspritzung mit dem neuen Wundermittel zu kriegen.

Die Framboesiebekämpfung in Niederländisch-Indien fing Ende 1919 an; in den seitdem verlaufenen Jahren sind ungefähr 500 kg Neosalvarsan verbraucht, wofür die Bevölkerung 670 000 Gulden bezahlt hat, und womit 1,6 Million Einspritzungen gemacht wurden.

Was haben wir nun damit erreicht? Im Anfang meinten wir, daß in der Mehrzahl der Fälle eine Injektion genügen würde, um die Heilung durch Sterilisatio magna herbeizuführen. Die Erfahrung hat uns jedoch diese Illusion bald wieder genommen, so daß wir jetzt versuchen, möglichst vielen Patienten eine Serie von 3—4 In-

jektionen zu verabreichen. Meist mißlingt dies: wenn das Exanthem einige Tage nach der ersten Einspritzung verschwunden ist, so denkt kein Eingeborener daran, sich nochmals behandeln zu lassen, weil er den Zweck davon nicht einsieht. In epidemiologischer Hinsicht ist er jedoch, jedenfalls zeitweise, unschädlich gemacht: seine Geschwüre sind geheilt, er verbreitet deshalb keine Spirochäten mehr, und er ist also für seine Umgebung nicht gefährlich. Sobald er ein Rezidiv kriegt, eilt er zum Arzt, und freut sich dann, wieder so schnell von seinem Übel befreit zu werden.

Die im großen Verhältnis durchgeführte Bekämpfung erreicht also mit der gewissermaßen schablonenhaften Neosalvarsantherapie, daß die Infektionsquellen verschwinden, so daß in einem „durchgespritzten" Distrikt immer weniger neue Fälle hinzukommen. In den Landstrichen, wo wir vor 6 Jahren anfingen, ist die Krankheit schon fast unbekannt geworden, und wenn man da fragt, weshalb der Andrang zu den Behandlungsstellen so nachgelassen hat, wird lachend geantwortet: „Weil es bei uns keine Framboesie mehr gibt." Wie schon früher gesagt (S. 189), brachte die Bevölkerung bei dem Jubiläumsfeste dies schon zum Ausdruck. Wenn das Volk sich spontan so äußert, dann beweist dies, daß der Kampf gegen die Framboesie mit Erfolg gekrönt ist, wenigstens örtlich, denn zur Ausrottung im ganzen Archipel werden wohl noch verschiedenene Jahre nötig sein, und immer wird Wachsamkeit geboten sein, damit die Leute mit Rezidiven wieder behandelt werden.

Nun wir die Frambösie erfolgreich bekämpfen können, ist es wohl Zeit, daß erwogen wird, ob auch diese Krankheit nicht nur örtlich, sondern auch allgemein bekämpft wird; zur Förderung dieses Gedankens habe ich in der letzten Versammlung der Kommission für Hygiene des Völkerbundes in Genf einen Vorschlag gemacht, dessen Schluß auf Deutsch ungefähr lautete: „Das weitverbreitete Vorkommen der Framboesia tropica, ihre schrecklichen Folgen, die großartigen Resultate, welche die Wissenschaft gegen sie erreicht hat, der erzieherische Einfluß dieser Erfolge auf die Bevölkerung, die Leichtigkeit der Bekämpfung für die Gesundheitsämter der verschiedenen Staaten und die Möglichkeit ihrer vollkommenen Ausrottung machen folgendes dringend nötig: 1. Eine internationale Erforschung nach der geographischen Verbreitung der Krankheit, nach ihrer Bedeutung für die betroffenen Länder und nach den daselbst schon getroffenen Maßnahmen. 2. Die Organisation eines internationalen Feldzuges zur Ausrottung dieser

Krankheit, entweder allein, oder in Zusammenhang mit der Bekämpfung anderer Volksseuchen."

Im Interesse der Tropenvölker hoffe ich, daß der Völkerbund imstande sein wird, die Bekämpfung der Framboesie zu fördern, so daß es mit der Zeit gelingt, diese Seuche zum Verschwinden zu bringen.

Diskussion.

Martin Mayer weist nochmals auf die ganz großartige Organisation der niederländisch-indischen Framboesiebekämpfung hin. Er benutzt die Gelegenheit, zum Ausdruck zu bringen, daß die deutsche Wissenschaft Herrn Dr. Winckel zu herzlichstem Danke verpflichtet ist für die von ihm organisierte Unterstützung durch reiche Sendungen von Versuchstieren, botanischen, zoologischen und anthropologischen Präparaten und Chemikalien.

Mühlens: Im Anschluß an die so überaus erfolgreichen Behandlungsversuche von Herrn Winckel möchte ich hier einige Mitteilungen kurz erwähnen, die von A. R. Paterson auf dem Internationalen Tropenkongreß in Kingston (Jamaica) im Juli 1924 gemacht wurden. Paterson berichtete über Versuche mit Wismutbehandlung bei Framboesie in Ostafrika. Das Präparat war in Ostafrika hergestellt. Daselbst betrugen die Kosten für die Behandlung in 25 000 Fällen mit Novarsenobillon (einer Salvarsanimitation) 4000 Pfd. St. Nach Paterson würde die Behandlung mit dem in Ostafrika hergestellten Wismutpräparate nur 15 Pfd. St. gekostet haben. Die Novarsenobillontherapie kostete also das 266fache der Wismutbehandlung. In einem Distrikt sollen im Jahre 1923 allein 36 000 Fälle mit Wismut mit gutem Resultat behandelt worden sein.

Es wäre interessant, zu hören, ob auch anderweitig derartige günstige Resultate mit Wismutpräparate erzielt sind.

Kudicke: Die intravenöse Injektion erfordert großen Hilfsapparat. Die Möglichkeit, den gleichen Effekt mit einfacherer Technik zu erzielen, schien früher das Arsenophenylglyzin zu bieten, das in Ostafrika mit scheinbar gutem Erfolge bei Framboesie subkutan gegeben wurde.

Ziemann: Ich möchte an den Vortragenden die Fragen richten:

1. Sind Fälle von primärer Neosalvarsanresistenz bei Eingeborenen beobachtet worden?

2. Welches war die Dosis maxima tolerata?

3. Sind Leberschädigungen bei Eingeborenen nach Neosalvarsan beobachtet worden?

Manteufel: Chemotherapeutisch interessiert bei der Neosalvarsanbehandlung der Framboesie der Umstand, daß die Framboesie auch in späteren Stadien durch Salvarsan restlos geheilt zu werden scheint, während bei der Schwesterkrankheit der Framboesie, der Syphilis, das Salvarsan in späteren Stadien häufig keine restlose Heilung bringt. Ich wollte an den Herrn Vortragenden deswegen die Frage richten, ob in Holländisch-Indien neben der Abheilung der äußeren Erscheinungen auf andere objektive Beweise der Heilung geachtet worden ist, z. B. Verhalten der Seroreaktion.

Werner: Die Wismutbehandlung ist nicht immer so ganz harmlos, wie sie vielfach im Rufe steht, zu sein. Es sind neuerdings Todesfälle nach Wismuteinspritzung beobachtet worden, wenigstens nach intravenöser Injektion.

Mense: Ich habe schon vor 40 Jahren im Inneren Afrikas Framboesie örtlich mit einem Brei von Wasser und Bismutum subnitricum mit sehr gutem Erfolge behandelt.

Eines Tages machte ich dabei eine Zufallsbeobachtung. Mein schwarzer Krankenwärter war angewiesen worden, einen framboesiekranken Negerknaben vor der Bismutanwendung die Effloreszenzen mit Karbolwasser zu reinigen. Er vergriff sich und nahm eine konzentrierte Karbollösung. Der Knabe bekam Krämpfe, wurde bewußtlos und entleerte später Karbolurin. Alle Framboesieeffloreszenzen, auch die nicht verätzten an der Fußsohle und zwischen den Zehen, verschwanden jedoch in den nächsten Tagen, eine vielleicht beachtenswerte toxikologische Erscheinung.

Huppenbauer: Erfahrungen von der Goldküste 1913—18, aus Gründen der Weiterbeobachtung, statt intravenös intraglutäale Injektionen. Stets ohne Abszeß oder andere Schädigungen. Dosis 0,3—0,45 i. M.

Kosten: 10—20—40 Schilling pro Tag, nach Stand des Patienten. Niemals ein einziger Versager, niemals ein einziges Mißgeschick.

Differentialdiagnose gegen Lues, die häufig vom Laien mit Framboesie verwechselt wird, mit Hilfe geburtshilflicher (Pemphigus, Aborte) und ophthalmiatrischer (Keratitis parenchymatosa) Beobachtung usw. auszuschließen. Die früheren Berichte über Luesdurchseuchung der eingeborenen Bevölkerung sind dahin zu korrigieren, daß wohl der größte Teil davon Framboesie und Ulc. trop. war.

Winckel (Schlußwort): Antwort an Herrn Prof. Mühlens: Der Vortrag Patersons war mir bekannt; ich bemerke jedoch, daß der Gebrauch der Bismutpräparate nicht so billig ist, wie man denkt, wenn auch das Gehalt des Chemikers, der das „Sodium-potassium-bismuto-tartrate" bereitete, mit berücksichtigt. Davey (referiert in Tropical Diseases Bulletin, Bd. 21, S. 795) sagt: „Now, at an interval of two years, the results mentioned have little value, except perhaps to serve as a warning of the danger which may attend the use of locally prepared drugs of uncertain nature."

Herrn Prof. Kudicke kann ich antworten, daß bei oraler Verabreichung einer Medizin die Gefahr für Anwendung durch Unbefugte größer wird. Mir ist jetzt noch kein Präparat bekannt, welches für subkutane Einspritzung geeignet ist.

An Professor Ziemann. Von primärer Neosalvarsanresistenz ist mir nichts bekannt; ebensowenig von Leberschädigung. Unsere Tausende Kranken entziehen sich nach der Einspritzung unserer Beobachtung; ich vermute jedoch, daß es nur sehr selten zu Unglücksfällen kommt, denn, wäre dies wohl der der Fall, so wäre die Popularität des Neosalvarsans bei der Bevölkerung nicht eine so große geworden; wir geben in der Regel höchstens 450 mg pro dosi. Das Untertauchen der Eingespritzten in die unbekannte Menge ist auch Ursache, daß ich Herrn Manteufel keine bestimmte Antwort geben kann.

Die Bemerkungen Herrn Huppenbauers über die sogenannte Verseuchung mit Syphilis treffen auch für viele Teile Niederländisch-Indiens zu.

Ich erinnere jetzt nur an die Arbeit Brugs, der schon 1911 in Lahat (Sumatra) fand, daß neben nur 2 Fällen von primärer oder sekundärer Lues nicht weniger als 532 Fälle von sogenannter tertiärer Lues behandelt waren; diese müssen fast alle Fälle von tertiärer Framboesie gewesen sein.

Man kommt auch schwerlich dazu, eine Bevölkerung, wie die javanische. mit einer Geburtenziffer von rund 5% pro Jahr, als mit Syphilis verseucht zu bezeichnen.

Die systematische Bekämpfung der Framboesie macht Hospitalaufnahme der Kranken unmöglich; der Andrang der Kranken ist so groß, daß man schablonenhaft und poliklinisch vorgehen muß.

Über Fünftagefieber (Febris quintana).

Von

Prof. Dr. **Heinrich Werner,** Berlin.

Wir können heute außer dem 25. Jubiläum des Instituts, 'dem auch ich lange Jahre anzugehören die Ehre hatte, noch ein zweites, ein Miniaturjubiläum feiern, nämlich die 10jährige Kenntnis des Fünftagefiebers, das im Herbst 1915 als neues Krankheitsbild erkannt wurde.

Eigentlich handelt es sich um eine Wiederentdeckung. Ich darf erinnern an den eigenartigen Hexameter, der in dem mittelalterlichen Tierepos „Meister Isengrimus" aus dem XII. Jahrhundert, der Zeit des zweiten Kreuzzuges, enthalten ist: „Aut habet aut fingit quintanae frigora febris." Der Umstand, daß der unbekannte Autor, wahrscheinlich ein Rheinländer, ausdrücklich die Simulation der Schüttelfröste des Fünftagefiebers erwähnte, läßt darauf schließen, daß das Krankheitsbild damals allgemein bekannt war. Die Durchsicht alter Literatur führte mich zu der Feststellung, daß im Altertum und Mittelalter (Galen, Rhazes, Avicenna, Gilbert von England) Fieber, die in fünftägigen Intervallen rezidivieren, wohl bekannt waren[1]).

Neuerdings ist die Krankheit aller Wahrscheinlichkeit nach, wie das — solange der Malariaerreger unbekannt war — nahelag, für Malaria gehalten worden. So auch von Dehio[2]), der im Jahre 1878 aus dem russisch-türkischen Kriege ein der Quintana sehr ähnelndes Krankheitsbild unter dem Namen Walachisches oder Moldau-Fieber beschrieb.

Die Entdeckung während des Weltkrieges geschah auf deutscher und englischer Seite annähernd gleichzeitig und unabhängig voneinander. Die Publikation von Werner und His erfolgte auf der kriegsärztlichen Tagung in Warschau durch einen Vortrag mit Kurvendemonstration von Werner und Diskussionsbemerkung von His am 17. Januar 1916. Die Veröffentlichung von McNee Renshaw und Brunt erfolgte am 12. Februar 1916 im J. of trop. Med. Die ersten Beobachtungen fanden auf deutscher Seite im April 1915, auf englischer (Flandern) im Frühsommer 1915 statt. Die Namen Fünf-

[1]) Werner, Zur Geschichte des Febris quintana.

[2]) Dehio, D. Arch. f. kl. Med., 1878, S. 550.

tagefieber und Wolhynisches Fieber wurden auf der Tagung in Warschau, der Name Trenchfever von Hunt und Rankin im Herbst 1915 zuerst gebraucht.

Die ersten Mitteilungen auf deutscher und englischer Seite brachten außer der klinischen Beschreibung bereits die Vermutung, daß blutsaugende Insekten, insonderheit Läuse, die Rolle der Überträger spielen.

Die ersten Übertragungsversuche von Mensch zu Mensch gelangen auf deutscher Seite zuerst Benzler und mir im Juni 1916, nachdem ich bereits im Dezember 1915 und Januar 1916 zweimal versucht hatte, mich subkutan zu infizieren, ohne daß damals die Infektion anging.

Nach der intramuskulär bei Benzler und mir am 2. Juni 1916 vorgenommenen Einspritzung von 0,5 Quintanablut in die Nates entstanden bei uns beiden nach 20 bzw. 23 Tagen typische Quintanakurven[1]) und alle klinischen Zeichen einer Quintanainfektion.

Diese ohne Kenntnis der Mc Neeschen Mitteilungen ausgeführten Versuche wurden von deutscher Seite bestätigt von Strisower[2]), dem es gelang, unter 4 Versuchen zweimal Übertragung auf Menschen durch intramuskuläre Blutinjektion zu erzielen.

Ein Versuch Werner-Benzlers, mit Seruminjektion Übertragung auf Menschen zu erzielen, war negativ.

Von englischer Seite wurde bereits in der ersten Publikation von Mc Nee Renshaw und Brunt, also vor unseren Fällen, über gelungene Übertragung von Mensch zu Mensch berichtet, und zwar gelang dreimal die Übertragung durch Gesamtblut mit einer Inkubation von 6—22 Tagen. 3 Fälle von Übertragung durch das Serum allein waren negativ; mit gewaschenen roten Blutkörperchen zu infizieren, gelang Mc Nee nicht.

Diese Übertragungsversuche von Mensch zu Mensch wurden von der amerikanischen[3]) und englischen[4]) Kommission zur Erforschung des Fünftagefiebers in großem Maßstabe, allerdings sehr viel später, weitergeführt.

Die amerikanische Kommission bestand aus Strong als Vorsitzendem und den Mitgliedern Swift, Opie, McHeal, Beetjer, Pappenheimer, Peacoc (London, Entomologe) und Rapport.

Die englische Kommission arbeitete in England in Anlehnung an das Hampstaedt-Hospital unter Bruces Vorsitz, und bestand aus den Mitgliedern Harvey, Bacot, Byam, French, Arkwright, Fletscher, Hird und Plimmer.

---

[1]) M. m. W., 1916, Nr. 38, S. 1369.

[2]) M. m. W., 1918, S. 476.

[3]) Trench fever report of commission Med. Research Committee Am. Red. Cross Oxford University Press, 1918.

[4]) Trench fever Bruce Final report of the war french fever in vestigation committee. J. of Hygiene, 1921.

Die amerikanische Kommission an der flandrischen Front begann ihre Arbeit erst im Februar 1918, arbeitete allerdings sehr schnell und erschöpfend und legte bereits nach 6 Monaten ihre Ergebnisse gedruckt vor. Die englische Kommission begann etwas früher und bestand länger und legte ihren Schlußbericht 1921 vor.

Die amerikanische Kommission betrachtete ihre Arbeit mehr praktisch, nämlich den Übertragungsmodus festzustellen, und die Truppen zu schützen, während die englische sich die vollständige Erforschung von jedem Gesichtspunkte aus zur Aufgabe machte. Dabei waren die Ergebnisse beider, wie wir noch sehen werden, durchaus nicht in allen Punkten identisch.

Auf deutscher Seite wurden durch Arbeit in kleinen Feldlaboratorien auf weniger breiter Basis wichtigste Forschungsergebnisse, wie die experimentelle Übertragung des Fiebers durch Läuse auf Menschen und die Feststellung der Rickettsien in der Laus, wesentlich vor den englisch-amerikanischen Beobachtern gemacht, während die amerikanisch-englischen Kommissionsforschungen auf viel breiterer Basis und mit größerem Material arbeitend die Forschungsergebnisse wesentlich erweiterten und ausbauten.

Ich gebe zunächst die wichtigsten Ergebnisse wieder, welche von den englisch-amerikanischen Kommissionen in bezug auf die Übertragung von Mensch zu Mensch erzielt wurden. Die amerikanische und die englische Kommission arbeiteten mit einem großen Stab von Freiwilligen, welche sich zu Impfzwecken zur Verfügung gestellt hatte.

Gesamtblutübertragungen von Mensch zu Mensch waren fast alle positiv, wobei sich die intravenöse Einspritzung der subkutanen und intramuskulären überlegen zeigte.

Plasmaübertragungen, wobei die Erythrozyten durch Zentrifugieren entfernt waren, zeigten sich in sieben Fällen positiv, wohingegen Übertragung des Serums allein in allen Fällen versagte. Es hat also den Anschein, als wenn durch die Gerinnung des Blutes der Erreger aus dem Plasma entfernt wurde, so daß das fibrinfreie Serum keimfrei wird.

Erythrozyten allein (dreimal gewaschen) ergaben in 3 von 4 Fällen ein positives Resultat. Die Kommission selbst bezeichnet dieses Ergebnis als nicht sicher, da die Waschung nicht vollständig gewesen ist. Als minimale Blutmenge, die eben genügt, um die Infektion zu erzeugen, ergab sich 0,5 cbm.

Blutinfektion durch skarifizierte Haut war — wie wir später sehen werden im Gegensatz zu Läuseexkretinfektion — unmöglich.

Übertragung vor 12 Stunden nach Fieberbeginn gelang nicht.

Besonders bemerkenswert war die Feststellung, daß das Blut noch 298 bzw. 443 Tage nach Fieberbeginn den Erreger enthielt, also zu einer Zeit, in der längst alle klinischen Erscheinungen verschwunden waren. Diese Feststellung wurde allerdings nicht durch direkte Blutübertragung von Mensch zu Mensch gemacht, sondern durch Einreibung von Läuseexkreten von solchen Läusen, die an Kranken gesogen hatten, in die Haut von Gesunden.

Sputum und Speichel, in die Haut eingerieben, erwiesen sich als wenig infektiös. Von 3 Versuchen 1 positiv.

Urin dagegen, in die Haut eingerieben, ergab der amerikanischen Kommission von 8 Versuchen 5 positiv, eine Bestätigung der von Rocha-Lima festgestellten Infektiosität des Urins. Fäkalienmaterial, in die Haut eingerieben, erzeugte keine Infektion.

Infektiöses Material in Speisen und Getränken verabfolgt erwies sich als nicht infektiös. Einreibung in die Konjunktiva ergab in einem Falle eine Infektion; Übertragung durch die Urethra dagegen gelang nicht.

Die Übertragung von Mensch zu Mensch durch den Stich von Läusen, deren Inangriffnahme nach den ersten Mitteilungen von deutscher und englischer Seite nahelag, gelang erstmalig Benzler und mir[1]).

Am 5. November 1916 wurden 5 Läuse an einem fiebernden Quintanakranken im Läusekäfig angesetzt und, nachdem sie gesogen hatten, in den nächsten 10 Tagen Tag für Tag zweimal an zwei gesunden Versuchspersonen gefüttert. Am 14. November Tötung der Läuse zur mikroskopischen Untersuchung in Ausstrichen und Schnitten.

Am 11. November 1916 wurden einem anderen Quintanakranken im Anfall wieder 5 Läuse angesetzt und nach dem Saugen auf dieselben beiden Versuchspersonen für die Dauer von 8 Tagen täglich zweimal zum Füttern angesetzt. Danach Tötung der Läuse zur Untersuchung. Eine von den beiden Versuchspersonen erkrankte am 18. Januar 1917, also nach 8 Wochen, an einem typischen Fünftagefieber mit charakteristischer Kurve, s. Original-Publikation, und charakteristischen klinischen Erscheinungen.

Die Läuse zeigten in mikroskopischen Ausstrichen und Schnitten typische Rickettsien.

Etwas später beobachteten Jungmann und Kuszinski eine Lausübertragung, die nach der Schilderung Jungmanns[2]) als eine Laboratoriumsinfektion anzusehen ist. Bei einem Patienten U. wurden vom 29. Dezember 1916 bis zum 8. Februar 1917 ein Läuseversuch angesetzt. Die Läuse erwiesen sich sämtlich stark mit Rickettsien infiziert. Am 8. Januar wurde Kuszinski von einer dieser Läuse gebissen. Die Laus, sofort präpariert, enthielt massenhaft Rickettsien. Am 5. Februar 1917 — also nach 4 Wochen

---

1) M. m. W., 1917, Nr. 21, S. 695.

2) Jungmann, Monographie. Das Wolhynische Fieber. Berlin, Springer 1919.

— erkrankte Kuszinski an charakteristischem Fieber (Kurve veröffentlicht) und typischen klinischen Erscheinungen. Auch Strisower[1]) sind zwei Übertragungen durch die Laus gelungen.

Von englischer Seite liegt eine Mitteilung von Davis und Weddon (Lancet vom 3. Februar 1917) vor, aus welcher, wie von englischer Seite selbst zugegeben wird, nicht mit Wahrscheinlichkeit auf gelungene Läuseübertragung geschlossen werden kann. Die Läuse wurden nur in den ersten 24 Stunden nach dem Saugakt am Kranken auf der Versuchsperson belassen, es müßte sich also um eine Zufallsübertragung durch die Mundteile der Laus gehandelt haben. Außerdem ist die Temperaturkurve, das einzig wirklich Charakteristische, nicht veröffentlicht.

Die amerikanische Kommission berichtet ihre erste Lausinfektion von einem Versuch vom 14. Februar 1918, die englische von einem Versuch vom 9. März 1918, also annähernd 2 Wochen später als die amerikanische. Die 1918 durchgeführten Läuseübertragungsversuche der amerikanischen und englischen Kommissionen wurden auf breiter Grundlage durchgeführt. Es ist dabei bemerkenswert, daß sich dabei eine Differenz ergab über die Frage, ob der für die Praxis bedeutsamere Modus der Läuseübertragung der Läusebiß oder die Läuseexkrete seien.

Die englische Kommission hatte bei der Bißinfektion von 11 Versuchen 4 positiv, nach Inkubation von durchschnittlich 28 Tagen, bei Infektion durch Exkrete von 25 Versuchen 20 positiv, also 80% positiv bei Exkretinfektion, gegen 36% bei Bißinfektion. Im Gegensatz dazu sah die amerikanische Kommission die Bißübertragung als die praktisch wichtigere an.

Die englische Kommission erkannte also in der Exkretübertragung die Hauptverbreitungsart der Krankheit und schrieb dem Lausbiß eine weniger bedeutsame Rolle zu, wobei ausdrücklich erwähnt wurde, dies sei zu erwarten gewesen, nachdem sich herausgestellt habe, daß der Erreger nicht in die Speicheldrüsen der Laus eindringt.

Die Einreibungsinfektionen wurden so ausgeführt, daß die Läuseexkremente aus den Läusekäfigen, die im wesentlichen den von Rocha-Lima und Sikora eingeführten Käfigen entsprachen, durch die Müllergaze herausgeschüttelt wurden, in Kochsalzlösung aufgenommen, verrieben und dann in die skarifizierte Haut eingerieben wurden.

Zerquetschte Läuse in die Haut verrieben ergeben gleichfalls einen hohen Prozentsatz (von 10 Versuchen 7 Erfolge) positiver Ergebnisse.

Die Übertragungsversuche ergaben ferner, daß die Läuse in den ersten 4 Tagen nach ihrem Ansetzen am Kranken nicht infektionsfähig waren, daß also eine Vermehrung bzw. eine Entwicklung des Erregers in der Laus angenommen werden muß, welche 4 Tage dauert, ehe die Läuseexkremente infektiös werden.

---

[1]) a. a. O.

Die Beziehung zu dem vorher von deutschen Forschern (Töpfer, Rocha Lima) festgestellten Auftreten von Rickettsien im Läusemagen sind evident.

Die englisch-amerikanischen Kommissionen bestätigten auch das von Rocha Lima festgestellte Ausbleiben der Infektion der nächsten Läusegenerationen durch Vererbung.

Weiter stellten sie fest, daß neben der Kleiderlaus auch die Kopflaus die Krankheit überträgt.

Als kleinste zum Zustandekommen der Infektion eben nötige Menge von Läuseexkret ermittelten sie 0,1 mg.

Weiter sind zu erwähnen Untersuchungen der englisch-amerikanischen Kommissionen über die Beeinflußbarkeit des hypothetischen Erregers — sie arbeiteten nicht mit Rickettsien, sondern mit Fäzesmaterial von Läusen, das sie für infektiös hielten — durch physikalische und chemische Agentien.

Versuche mit getrocknetem Krankenblut waren negativ. Sonnenlicht tötete nach 16stündiger Einwirkung auf infektiöse Läuseexkrete die hypothetischen Erreger nicht ab; der Versuch war positiv.

Destilliertes Wasser war bis zu 30 Minuten unwirksam, bei längerer Dauer dagegen wirksam.

Die Dauer der Infektiosität von Läuseexkreten, welche im getrockneten Zustande in Glasröhren bei Zimmertemperatur gehalten wurden, betrug 120 Tage. Danach vorgenommene Übertragungsversuche waren negativ.

Die Temperaturbeständigkeit des Virus in Läuseexkreten betrug für trockene Hitze bis 80° C (20 Minuten), während 100° C (20 Minuten) das Virus zerstörte.

Für feuchte Hitze liegt eine Differenz zwischen der amerikanischen und englischen Kommission vor. Die erstere fand die Zerstörungsgrenze bei 80° (20 Minuten Expositionszeit), die letztere bei 60° (20 Minuten Expositionszeit).

Ultraviolette Strahlen hatten keinen Einfluß auf das Virus; die Kommission zieht dabei die Wellenlänge des ultravioletten Lichtes in Betracht in ihrer Beziehung zur Größe des hypothetischen Erregers.

Von Chemikalien erwies sich 2%ige Lysollösung, bei 20 Minuten dauernder Einwirkung als abtötend, während Glyzerin bei 7tägiger Einwirkung nicht abtötete.

Eine natürliche Immunität ließ sich nicht feststellen.

Immunität nach Überstehen der Krankheit wurde nicht sicher nachgewiesen; es scheint sich nur um eine unvollständige Immunität zu handeln, ähnlich wie bei Diphtherie oder Influenza. Auch Beobachtungen, die ich in Weißrußland machte, sprachen in diesem Sinne.

Andere Insekten als Läuse wurden nicht als Überträger ermittelt. Versuche wurden gemacht mit Wanzen.

Beachtenswert waren auch die Untersuchungen über die Filtrierbarkeit des Virus.

Die amerikanische Kommission kam auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schlusse, daß der Virus filtrierbar und invisibel sei.

Sie hatte bei 3 Filtrationsversuchen von infektiösen Läuseexkreten 2 positiv und 1 negativ; ihr Schluß war, daß wenigstens 1 Stadium des Erregers filtrierbar und ultravisibel sein müßte.

Die englische Kommission machte 8 Filtrationsversuche mit infektiösen Läuseexkreten. 4 durch Chamberlandfilter waren negativ. Von 4 durch Berkefeldfilter waren 2 positiv und 2 negativ. Die Kommission kam damit zu dem Schluß, daß das Virus für Chamberlandfilter nicht durchgängig sei, dagegen vom Berkefeldfilter nicht völlig zurückgehalten werde, was mit der Größe eben noch mikroskopisch sichtbarer Körperchen vereinbar sei.

Die ersten Erregerbefunde in der Laus wurden von Töpfer gemacht, der bereits im März 1916 im Läusemagen Gebilde fand, die den Fleckfieberrickettsien ähnlich sahen[1]). Er machte auch bereits die Angabe, daß sich die an Quintanakranken künstlich infizierten Läuse erst vom 5. Tage nach dem Blutsaugen am Kranken als behaftet mit Rickettsien erwiesen.

Die Organismen traten nach dem 5. Tage zuerst vereinzelt, vom 8. Tage an in großer Menge auf. Töpfer sprach die Gebilde für Bazillen an. Die Befunde wurden bald bestätigt von Jungmann, Kuczinski und von Werner, und besonders von Rocha-Lima, der von seinen Untersuchungen über Fleckfieberrickettsien besondere Erfahrungen auf diesem Arbeitsgebiet mitbrachte. „Rocha-Lima hatte von 70 Versuchen an Patienten, bei welchen Munk die Diagnose Fünftagefieber gestellt hatte, 51mal ein positives Resultat, d. h. den Befund von Rickettsien im Läusemagen, 11 blieben negativ und 6 wurden als nicht vollkommen sicher ausgeschaltet. Von den 33 Kontrollversuchen blieben 26 negativ, in 6 jedoch infizierten sich die Läuse mit Rickettsien. Die Kontrollen waren an Kranken angesetzt, die sicher kein Fünftagefieber hatten.“ Rocha-Lima nannte die Rickettsien bei Quintanaläusen und bei den Läusen, welche an anderen Kranken und gesunden Personen gesogen hatten, Rickettsia pediculi im Gegensatz zu der Rickettsia Provazecki des Fleckfiebers. Bereits vor der Veröffentlichung von Rocha-Lima[2]) hatte Schmincke[3]) die Fünftagefieberrickettsien Rickettsia quintana genannt, welche Bezeichnung, vorausgesetzt, daß die Abtrennung dieser Art von der Rickettsia pediculi zu rechtfertigen ist, prioritätsberechtigt sein dürfte.

Rocha-Lima machte gleichzeitig auf Grund von Serienschnittforschung eingehende Mitteilung über die Verschiedenheit des Verhaltens der Fünftagefieberrickettsien gegenüber dem der Fleckfieberrickettsien hinsichtlich des Ein-

---

[1]) Töpfer, Die Ursache und Übertragung des Wolhynischen Fiebers. M. m. W., 1916, Nr. 42, S. 1495 u. 1496.

[2]) M. m. W., 1916, Nr. 44, S. 1422.

[3]) M. m. W., 1917, Nr. 29.

dringens in die Magenepithelzellen der Laus, Befunde, die wohl zu bekannt sind, als daß ich sie hier noch einmal zu schildern brauchte.

Die Rickettsienbefunde der deutschen Autoren aus dem Jahre 1916 wurden 3 Jahre später durch die englischen Autoren Arkwright, Bacot und Dunkan[1]) in großem Umfange bestätigt und erweitert. Dem Nachweise des Rickettsienbefundes in der quintanainfizierten Laus fügten sie den Nachweis zu, daß der Quintanarickettsienbefund in der Laus parallel geht mit der Möglichkeit, durch Läuse zu infizieren.

Sie machten 53 Impfungen an Freiwilligen.

27 Läuse hatten Rickettsien und erzeugten Quintana.

10 Läuse hatten keine Rickettsien und erzeugten keine Quintana.

1 Laus hatte Rickettsien und erzeugte keine Quintana.

2 Läuse hatten keine Rickettsien und erzeugten trotzdem Quintana.

4 Fälle blieben zweifelhaft.

9 Fälle waren unbrauchbar wegen Zufälligkeiten (Virus durch Desinfizientien zerstört u. a.).

Also 92% positive Läuseübertragungen durch quintanarikettsienhaltige Läuse.

Eine glänzende Bestätigung der Annahme, daß die Quintanarickettsien die Erreger der Quintana seien; wenngleich der letzte Beiweis, nämlich Infektion durch Reinkultur, noch aussteht.

Die verhältnismäßig geringe Schwere des klinischen Krankheitsbildes der Quintana ermöglichte den Deutschen und insbesondere den angelsächsischen Forschern die Benutzung von Menschen als Versuchsgeschöpfen, eine Form der Forschungsarbeit, die in diesem Umfange geübt, in der Geschichte der Medizin wohl einzig dasteht. Daneben wurden von Anfang an immer wieder Versuche gemacht, die Krankheit auf Tiere zu übertragen: im ganzen mit negativem Erfolge. Rocha Lima gelang es, bei Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion von Krankenblut an Fünftagefieber erinnernde Kurven zu erzielen. Jungmann und Kuczynski glaubten positive Mäuseinfektionen erzielt zu haben, eine Angabe, die von anderer Seite nicht bestätigt werden konnte. Auch Ledinghams[2]) Tierinfektionsversuche waren negativ.

Kultivierungsversuche der Quintanaerreger aus dem Blut.

1916 berichteten Werner und Benzler über gelungene Kultivierungsversuche aus dem Krankenblut auf anaeroben Nährboden (Paraffinüberschichtung und Pyrogallussäureabsorptionsverfahren

---

[1]) J. of Hygiene, 1919, 15. April, Bd. 18, Nr. 1.

[2]) Lancet, 1920, S. 1264—66.

nach Buchner). Es gelang einen morphologisch von Rickettsien nicht zu unterscheidenden Organismus zu isolieren und durch mehrere Generationen weiterzuzüchten, den ich als Strongyloplasma febris quintanae bezeichnet habe. Bestätigungen liegen bis jetzt nicht vor.

Die Züchtung der Rickettsia quintana aus der Laus ist neuerdings Weigl[1]) gelungen, und zwar auf Agarnährboden in einigen Generationen. Sikora[2]) konnte die Rickettsia pediculi aus dem Zölomsaft von Läusen auf Menschenblutagar und Pferdeblutagar kultivieren Die Kultur gelang, nachdem die Rickettsien mittels feiner Glaskapillare in das Zölom der Laus verbracht worden waren.

Serologisch ist bedeutsam, daß die WR bei der Quintana negativ ist; auch die Weil-Felix-Reaktion gab Rocha-Lima und anderen negative Ergebnisse.

Agglutinationsversuche wurden von Ledingham[3]) ausgeführt, und zwar mit Rickettsien aus infektiösen Läuseexkreten, welche er in das Serum immunisierter Tiere verbrachte. Die Versuche ergaben deutliche Agglutination, während Kontrollversuche negativ blieben. Über Präzipitation und Komplementbindung ist noch nichts bekannt.

Überblicken wir die geschilderten Ergebnisse, so können wir nicht umhin, mit Genugtuung festzustellen, daß hier in verhältnismäßig kurzer Zeit ein schönes und großes Stück Forscherarbeit geleistet ist. In gewissem Sinne könnte man es bedauern, daß wir gegenwärtig kein Material haben, um die noch verbliebenen Fragen zu lösen.

Als solche sind zu bezeichnen:

1. Die Kultur aus dem Blute des Kranken.
2. Die Kultur der Rickettsien aus dem Läusedarm, die bisher erst in wenigen Generationen geglückt ist.
3. Erzeugung der Krankheit durch Injektion des in Reinkultur kultivierten Erregers.
4. Die Weiterzüchtung der Quintanarickettsien in der Laus, durch anale Übertragung des Virus von einer Laus zu anderen nach der Methode von Weigl.
5. Die Erforschung der Serologie der Quintana: Agglutination, Präzipitation, Komplementbindung.

---

[1]) Weigl, Der gegenwärtige Stand der Rickettsiaforschung. Kl. W., 1924, Nr. 35, S. 1590 u. f.

[2]) Sikora, Die Züchtung der Rickettsia pediculi. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1921, S. 123.

[3]) Ledingham, Lancet 1920.

6. Beziehung der Rickettsia quintana zu den Proteusstämmen.
7. Schaffung eines prophylaktischen und therapeutischen Impfstoffes.

Wenn die Quintana auch in den westeuropäischen Gebieten, in denen sie während des Krieges geherrscht hat, dank dem Verschwinden der Läuse erloschen ist, so ist es mir doch sehr wahrscheinlich, daß die Krankheit im europäischen Osten ebenso wie das Fleckfieber noch weiter besteht und Möglichkeiten zu weiterer Forschung bietet. Wir wollen hoffen, daß wir in friedlicher Forschungsarbeit die noch vorliegenden Fragen lösen können und nicht erst einen neuen Krieg abwarten müssen, um diese noch harrende Aufgaben zu erfüllen.

Vielleicht findet sich eine deutsche Forscherkommission, die sich diese Augabe stellt.

Diskussion.

Steudel: Wenn man entsprechend der Febris tertiana nach lateinischer Rechnung, bei der sowohl der erste als der letzte Tag mitzählt, nennen will, müßte man das Fünftagefieber Febris sextana nennen.

G. Sticker: Eine philologische Korrektur an der Bezeichnung der Wernerschen Krankheit als Fünftagefieber: Ein Fünftagefieber ist eine Krankheit von fünftägiger Dauer, Febris quinque dierum. Aber eine Fieberkrankheit, die jeden fünften Tag wiederkehrt, muß Fünfttagefieber heißen. Die Bezeichnung Febris quintana für die Wernersche Krankheit ist korrekt; Hippokrates kennt einen Pyretos pemptaios als ein Wechselfieber neben Tritaios, Tetrataios usw. Galenos leugnet dieses Wechselfieber. Die späteren nennen die Febris quintana als eine Form des Wechselfiebers. Der Krankheitsname ist also alt; aber das Krankheitsbild der heutigen Quintana ist zum ersten Male von Werner gegeben worden.

Werner (Schlußwort): Ich habe mit Rücksicht darauf, daß der Name Three days fever und Seven days fever für Fieber festgelegt ist, die 3 bzw. 7 Tage dauern, nicht in Intervallen wiederkehren, den Namen Febris quintana, der ganz unmißverständlich ist, gegeben.

Ich bin aber einverstanden damit, wenn man statt Fünftagefieber Fünfttagefieber sagen will.

Der Einfluß der Rasse in der Pathologie[1].

Von
Prof. Dr. **Walther Fischer**, Rostock.

Wenn man feststellt, daß bei verschiedenen Rassen ganz verschiedene Krankheiten vorkommen, und daß eine und dieselbe ätiologisch wohlbekannte Affektion bei der einen Rasse häufig, bei der anderen selten ist, daß auch der Ablauf der Krankheiten recht verschieden sein kann: so darf man solche Unterschiede nicht ohne weiteres in der verschiedenen Konstitution der verschiedenen Rassen begründet ansehen. Vielmehr wird zunächst zu erforschen sein, ob die Unterschiede nicht durch verschiedene äußere Faktoren bedingt sein können. Eine vergleichende Pathologie der Krankheiten bei verschiedenen Völkern und Rassen verspricht nun in mancher Hinsicht wichtige Ergebnisse, speziell auch in der Frage der Ätiologie mancher Krankheiten. Leider liegen uns heute noch äußerst wenige wirklich verwertbare Unterlagen für solche Forschung vor. Es wird nun an einigen Beispielen gezeigt, wie wichtig solche vergleichende Feststellungen wären, insbesondere werden die dem Vortragenden bekannten Feststellungen bei Chinesen zum Vergleich herangezogen. An dem Beispiel der Appendizitis, des Ulcus ventriculi, des Magen- und vor allem des Speiseröhrenkrebses u. a. wird gezeigt, wie groß hier die Unterschiede etwa zwischen den Chinesen und den Deutschen sind, und einige der vielen Faktoren erörtert, die hier maßgebend sein könnten. Es wäre insbesondere auch das Material zum Vergleich heranzuziehen, das uns Japan liefern könnte, wo genügend sichere Unterlagen (durch Sektionsbefunde usw.) für solche vergleichende Betrachtung zu gewinnen sind, ferner vor allem die wichtigen Beobachtungen aus Java und Sumatra. Wie wenig eindeutig die Verhältnisse sind, läßt sich etwa am Beispiel der Frage nach der Häufigkeit der Tabes und Paralyse in China zeigen. Auch die Geschwulstlehre bedarf der vergleichenden Be-

[1]) Ausführlicher erschienen im Beiheft 1 zum Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1925, Bd. 29.

arbeitung; woran liegt es, daß bei den verschiedenen Rassen die einzelnen Geschwulstformen so verschieden häufig sind, z. B. wie erklärt sich die für Ostasien überall bezeugte Häufigkeit des primären Leberkrebses? Wichtige Aufschlüsse könnte auch ein vergleichendes Studium der Krankheiten bei stammverwandten Völkern geben, die unter wesentlich verschiedenen Kulturbedingungen leben: z. B. ein Vergleich von Chinesen mit Japanern und etwa irgend welchen nomadisch lebenden mongolischen Stämmen. Natürlich ist dazu gründliche Erforschung, scharfe Kritik und Zusammenarbeit mehrerer medizinischer Disziplinen erforderlich.

Diskussion.

Goebel glaubt nicht, daß nach bisherigen Erfahrungen und Untersuchungen ein irgend bedeutender Einfluß der Rasse auf pathologische Vorgänge abzuleiten ist. Die menschlichen Rassen sind zu geringe Varietäten des Genus homo, die sich zueinander etwa wie weiße und graue Mäuse verhalten, und daher kaum wahrnehmbare Verschiedenheiten bei Invasion von Krankheitserregern usw. aufweisen. Die Einflüsse der Außenwelt, der Nahrung. der Beschäftigung, des Klimas usw. erscheinen ganz ungemein viel wichtiger und schwerwiegender. Natürlich ist eine Vertiefung unserer Kenntnisse in bezug auf Rassenpathologie nur zu begrüßen; es erscheint nur äußerst zweifelhaft, ob hierbei ein positiver, praktischer Erfolg beschieden sein wird. Das häufige Vorkommen von Keloiden bei Negern kann gewiß auf eine „mesenchymale Prädisposition“ zurückgeführt werden, aber auch auf besondere Hautreize (Sonne, Schmutz usw.). Für das Vorkommen maligner Tumoren, das Überwiegen von Bindegewebstumoren und Fehlen epidermaler Karzinome bei Negern und anderen Rassen ist die mangelnde Durchforschung der betreffenden zweifellos auch anzuschuldigen. Je mehr die Pathologie eines Landes geklärt wird, je intensiver es pathologisch-anatomisch und klinisch durchforscht wird, desto ähnlicher wird seine Pathologie, insbesondere bei Berücksichtigung der Blastome, den früher intensiver bearbeiteten Gegenden.

E. P. Snijders: Mit dem Vortragenden möchte ich besonders betonen, daß es zur Erhaltung guter Vergleichsstatistiken notwendig ist, die Zusammensetzung der Bevölkerung genau zu kennen nach Rasse, Alter und Geschlecht. Auf der Ostküste von Sumatra sind die Verhältnisse in dieser Hinsicht sehr günstig. Die Kontraktarbeiter (Javanen und Chinesen) sind registriert und stehen unter genauer ärztlicher Aufsicht, d. h. im Falle von Krankheit werden sie sofort ins Spital geschickt, wenn sie sterben, meistens seziert.

Nun finden wir dort wirklich gewisse Unterschiede der Rassen, wobei es aber schwer sein kann, den Anteil der äußeren Umstände und der konstitutionellen Faktoren genau abzuwägen.

An erster Stelle sei die Pneumonie erwähnt. Pneumonien sind bei Europäern auf Sumatra außerordentlich selten, bei den Chinesen sieht man sie etwas öfter, aber nicht viel mehr wie in Europa an vergleichbaren Berufs- und Altersklassen. Bei unsern Javanen nun ist Pneumonie sehr häufig und tritt

unter gewissen Umständen (Gefängnisse, Minen in Sarrah Loento) epidemisch auf, mit hoher Mortalität. Dabei zeigt sie gewisse Eigentümlichkeiten: Herpes sieht man bei Javanen-Pneumonie niemals; die Lokalisation ist nicht überwiegend im rechten Unterlappen, der linke Oberlappen z. B. ist oft affiziert, auch mehrere Lappen zugleich; die Entfieberung ist oft lytisch.

Ein zweites Beispiel ist das Ulcus ventriculi und duodeni. Bei unseren Javanen überaus selten, ist es, wie u. a. aus einer Zusammenstellung Kouwenars (Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indie, Bd. 62) ersichtlich, bei unseren Chinesen frequent. Bei einer Perforationsperitonitis eines chinesischen Kulis ist an erster Stelle an Febris typh., dann an Ulcus ventriculi zu denken. Appendizitis ist sehr selten.

Leberzirrhose (vom Laenneeschen Typus) ist bei Javanen sowie bei Chinesen sehr häufig; als Todesursache mehr wie 25fach häufiger wie in Holland. Alkohol spielt hierbei keine Rolle.

Was die bösartigen Neubildungen anbetrifft, war es bis vor kurzem die allgemeine Ansicht, daß sie bei den weniger kultivierten Völkern sehr selten seien und jedenfalls Sarkome noch am meisten vorkämen. Das trifft aber für unsere Javanen und Chinesen sicher nicht zu. Wenn man die Altersbesetzung mit in Betracht zieht (über die Verhältnisse bei Leuten über 50 Jahre fehlen noch exakte Ziffern), sind die Zahlen der malignen Tumoren nicht kleiner wie die vergleichbarer Bevölkerungsgruppen in Europa, und Karzinome verhältnismäßig häufiger wie Sarkome. Nur die Verteilung der Krebse ist eine ganz andere. Der primäre Leberkrebs (Carcinoma hepatocellulare) steht bei Javanen so wie bei Chinesen an erster Stelle und ist in 90% der Fälle kombiniert mit Leberzirrhose (bei Javanen begegnet man keinen Lebertrematoden, bei unseren Chinesen nur selten). Dann folgt bei Chinesen der Magenkrebs, welcher bei Javanen sehr selten ist. Peniskarzinom ist nicht selten. Bei javanischen Weibern sind Uteruskrebse frequent, Mammakrebse hingegen selten.

Darmkarzinome sind entschieden selten, was im Hinblick auf die große Vielfältigkeit der Darmkrankheiten in den Tropen sehr merkwürdig erscheint (Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indie, Bd. 61 u. 62).

Diese Bemerkungen mögen einen Beleg bilden für die Anregung Herrn Fischers, um auch den kosmopolitischen Krankheiten in den Tropen ein exaktes vergleichendes Studium zu widmen.

Ziemann: Nur einige Worte zum Appendizitisproblem. Appendizitis ist bekanntlich bei farbigen Rassen viel seltener als bei der europäischen. Nun hatte seinerzeit Nestenhofer behauptet, daß die Seltenheit der Appendizitis bei farbigen Rassen dadurch zu erklären wäre, daß der Bau des Appendix bei diesen anders wäre als bei der europäischen Rasse. Bei den Farbigen stellte nach Nestenhofer der Appendix einfach eine Ausstülpung des Zökum nach unten dar. Infolgedessen sei hier der Appendix ein stets in Funktion befindlicher Teil des Darmes und daher Reaktionen auf Reize (Bakterien, Fremdkörper usw.) viel weniger ausgesetzt als bei Europäern, bei denen der Appendix einen schmalen, schwer zugänglichen Blindgang darstellte, der infolgedessen Reizwirkungen viel zugänglicher sei. Nun, ich habe im Kriege bei farbigen Kriegsgefangenen eine ganze Reihe von Sektionen vornehmen lassen. Stets

fand sich bisher der europäische Normaltypus des Appendix; ebenso bei 5 von 6 Schimpansen, bei 1 Ausstülpung des Zökums. Herrn Goebel, der annimmt, daß die Verschiedenheit der Pathologie der farbigen Rassen auf die eventuelle Verschiedenheit der „Reize“ zurückzuführen sei, muß ich widersprechen. Z. B. ist für die Negerrasse unzweifelhaft charakteristisch die ungemeine Prädilektion für Bildung von Dermoiden und vor allem die Neigung, mit übermäßiger Narbenbildung und Hypertrophie des Bindegewebes zu reagieren. Daher z. B. die enorme Neigung zu gonorrhoischen Strikturen zu Prostatavergrößerungen, zu narbigen Exkreszenzen am After bei Fissuren usw. Noch manche andere Beispiele könnte ich gegen Herrn Goebel anführen.

Martini: Es ist zweifellos richtig, wenn Herr Goebel sagt, daß die äußeren Einwirkungen bei dem verschiedenen Verlauf pathologischer Erscheinungen und ihrer verschiedenen Häufigkeit in verschiedenen Gebieten die allergrößte Rolle spielen. Trotzdem, meine ich, soll man der Verschiedenheit pathologischer Verhältnisse bei verschiedenen Rassen einige Aufmerksamkeit widmen. Mir ist es immer wichtig erschienen, auch in der Medizin den Gesichtskreis nicht zu eng auf den Menschen zu beschränken, sondern auch die Verhältnisse sogar bei weit entfernt stehenden Organismen zu beachten. Wenn Herr Goebel, über die menschliche Nosologie hinausgehend, Mäuse, Meerschweinchen usw. heranzieht, so darf vielleicht darauf hingewiesen werden, daß es unter den Reben Rassen mit sehr verschiedener Widerstandsfähigkeit gegen die Reblaus gibt, und daß man durch geeignete Kreuzungen Rassen züchtet, die bei gutem Ertrage doch unter dem gerade gegebenen Klima ausreichend fest gegen die Reblaus sind. Entsprechende Züchtungen kennt man bei anderen Kulturpflanzen. Das allgemeinere Bild, das die Ausdehnung der nosologischen Betrachtung über die menschlichen Verhältnisse hinaus liefert, führt also gerade zu einer Unterstreichung von Herrn Fischers Gesichtspunkten.

Delbanco: In Bulgarien sollen die bösartigen Neubildungen nach Ansicht des verstorbenen Pathologen Piperkoff seltener sein; so urteilen auch heute bulgarische Ärzte. Delbanco hat schon einmal fixiert, daß die Joghurtmilch, die die Nationalspeise der Bulgaren ist und den Alkohol völlig ersetzt, damit in Verbindung steht (vgl. Metschnikoff und neueste chemische Arbeiten). Allerdings wird in Bulgarien noch zu wenig seziert. Eine Rassenpathologie, auf die bösartigen Tumoren eingestellt, wird aber doch von segensreicher Bedeutung werden.

Werner: In der alten Tropenpathologie von Daeubler befindet sich eine Notiz, nach der Daeubler Untersuchungen über die Haarbalgdrüsen der Neger gemacht hat im Vergleich zur Haarbalgdrüse des Europäers. Danach sind die Haarbalgdrüsen des Negers wesentlich größer als die der Europäer. Die Drüsen der Neger umschließen den Haarbalg, während die des Europäers dem Haarbalg flach anliegen.

Fischer (Schlußwort): Zu Snijders: Die Ausführungen des Herrn Snijders sind mir natürlich sehr willkommen, sie zeigen, daß solche vergleichende Betrachtung mancherlei wichtige Ergebnisse hat, und daß, so weit wir die Dinge jetzt überblicken können, eben doch sicher auch konstitutionelle Faktoren mit im Spiele sein müssen.

Zu Goebel: Gewiß wird bei der Erforschung der Geschwülste (wie auch sonst) zunächst immer gefragt werden müssen, ob anscheinende Rassenunterschiede nicht einfach durch andere äußere Faktoren zu erklären sind; aber ich glaube gezeigt zu haben, und die Ausführungen von Herrn Snijders zeigen das ja auch aufs deutlichste, daß in vielen Fällen doch konstitutionelle Momente wesentlich wirksam sind.

Die chirurgischen Komplikationen des Typhus abdominalis.

Von

Prof. Dr. **G. Münnich**, Deutsches Hospital Valparaiso.

Das Thema der chirurgischen Komplikationen des Typhus ist in den letzten Jahren in zwei deutschen Arbeiten eingehend behandelt worden; von Heinr. Klose in Band 13 der Ergebnisse der Chirurgie und von Madelung in der Neuen Deutschen Chirurgie. Besonders die Monographie von Madelung, die ich erst letzthin hier in Deutschland einsehen konnte, scheint so vollständig zu sein, daß man kaum etwas hinzufügen könnte. Trotzdem wage ich es, dasselbe Thema in dieser Versammlung zu behandeln. In meiner zwanzigjährigen Tätigkeit als Leiter des Deutschen Hospitals zu Valparaiso habe ich in den ersten 10 Jahren jeden Fall von Abdominaltyphus mit gesehen, und bin später jedesmal zugezogen worden, wenn bei einem Falle der geringste Verdacht auf eine chirurgische Komplikation bestand.

Im Gegensatz zu den erwähnten erschöpfenden Zusammenstellungen werde ich ihnen also persönliche Erfahrungen vorlegen; vielleicht gelingt es mir, ihr Interesse für dieses Gebiet zu erwecken, welches, wie so viele Grenzgebiete in der Medizin, lange Zeit stiefmütterlich behandelt worden ist, und in welchem ein Fortschritt nur durch das enge Zusammenarbeiten zwischen Internisten und Chirurgen erreicht werden kann.

Der Abdominaltyphus ist eine Allgemeininfektion mit vorwiegender Lokalisation im Darmtraktus. Demgemäß können seine chirurgischen Komplikationen eingeteilt werden in

A. solche, die an verschiedenen Stellen des Organismus entstehen, entweder durch die Einwirkung der Bakterientoxine oder durch metastatische Lokalisationen, und

B. solche, die im Darmtraktus selber ihren Ursprung haben, bedingt durch intensive lokale Zerstörung von Geweben, durch Ausbreitung der Entzündung in die Nachbarschaft, oder durch die Lokalisation der Schädigungen an bestimmten Stellen des Darmes.

A. An verschiedenen Stellen des Organismus lokalisierte Komplikationen.

Es ist heute eine anerkannte Tatsache, daß der Typhus nicht, wie man früher glaubte, eine im Darm lokalisierte Erkrankung ist. Es handelt sich vielmehr um eine Bakteriämie; die Eberthschen Bazillen finden sich vom 3. Krankheitstage an im Blute und bleiben in ihm während des ganzen Verlaufs der Krankheit. Dank der im Blute vorhandenen Abwehrkräfte gegen pathogene Bakterien vermehren sie sich nicht weiter in ihm. Nur in bestimmten Geweben und Organen findet diese Weiterentwickelung in intensiver Weise statt; besonders im lymphatischen Gewebe (Peyersche Drüsenhaufen, Mesenterialdrüsen), der Milz, dem Knochenmark und der Gallenblase. Wie eingehende Forschungen beweisen, können die Typhusbazillen noch lange Zeit nach Beendigung der Krankheit an diesen Prädilektionsstellen verweilen. Aber sie können sich auch an anderen Stellen des Organismus lokalisieren, und zwar immer dort, wo durch irgend eine Ursache eine Resistenzverminderung der Gewebe besteht. Traumen sowie allgemeine Körperschwäche geben durch Lokalisation von Bakterien, die latent in einigen der erwähnten Prädilektionsstellen vorhanden waren, Veranlassung zu Abszeßbildungen. Es entsteht keine neue Allgemeininfektion, weil der Körper noch genügend immunisiert ist. Aber es entstehen lokale Abszeßbildungen, die sich durch ihren chronischen Verlauf und durch die geringe Intensität ihrer Erscheinungen auszeichnen. Umfangreiche bakteriologische Forschungen beweisen mit Sicherheit, daß für die Bildung dieser Abszesse keine Sekundärinfektion erforderlich ist. Von Wichtigkeit für die Differentialdiagnose gegen andere Abszesse ist die Blutuntersuchung, die hier keine Hyperleukozytose, sondern im Gegenteil Leukopenie, evtl. Lymphozytose ergibt.

Durch die Einwirkung der Typhustoxine entstehen vorwiegend Läsionen des Gefäßendothels, welche Thrombosen der Arterien, Venen und Kapillaren zur Folge haben.

Die arteriellen Thrombosen sind immer ernster Natur, weil sie, wie es scheint, nur in Fällen schwerster Infektion auftreten.

Ich hatte Gelegenheit, einen solchen Fall zu beobachten:

Es war ein junger Mensch von 20 Jahren, der in der 3. Krankheitswoche ständig in schwerem Sopor lag. Eines Morgens bemerkten wir eine Schwellung und Verfärbung seines linken Beines. Die Untersuchung ergab eine Thrombose der Arteria femoralis

am Poupartschen Bande. Trotz entsprechender Behandlung entstand eine fortschreitende Gangrän des Beines, welcher der Patient erlag; schlechter Allgemeinzustand erlaubte nicht den Versuch, sein Leben durch eine Amputation zu retten.

Häufig ist die typhöse Thrombophlebitis, die aber keine schlechte Prognose hat. Nur bleibt, wie bei der im Wochenbett entstehenden Phlegmasia alba dolens, lange Zeit ein Ödem des Beines bestehen. So unwahrscheinlich es klingt, so kann doch dieses klinische Bild eines ödematösen Beines, auf dem sich die varikösen Erweiterungen des Gebietes der Vena saphena abzeichnen, einen wenig erfahrenen Chirurgen dazu verleiten, Varizen zu diagnostizieren und eine entsprechende Operation auszuführen. Einmal konnte ich rechtzeitig diesen Irrtum verhindern, ein anderes Mal seine unglückseligen Folgen feststellen: die von anderer Seite ausgeführte Exstirpation der Vena saphena bewirkte eine riesige Vermehrung des Ödems und machte den Kranken zum völligen Invaliden.

Die Kapillarthrombose ist wahrscheinlich die Ursache für die seltenen subkutanen Abszesse und die häufigen Dekubitalgeschwüre der Typhuskranken. Hier ist die Prophylaxe das Wichtigste: Bäder, peinlichste Sauberkeit der Haut und häufigste Lagewechsel können diese unangenehme Komplikation vermeiden, deren chirurgische Behandlung sich auf die Anwendung irgend eines, die Gewebe wenig reizenden Desinfektionsmittels beschränkt. Das während des Krieges in Deutschland entdeckte und angewandte Rivanol scheint nach meiner Erfahrung hierfür besonders empfehlenswert.

Die von Zenker in den Muskeln, besonders dem Musculus rectus abdominis, beschriebene hyaline Degeneration bewirkt gelegentlich Hämatome, die sich zu Abszessen umwandeln und chirurgische Eingriffe erforderlich machen.

In den Knochen und Knorpeln finden sich die häufigsten chirurgischen Komplikationen des Typhus. Die Periostitis findet sich mit Vorliebe an der Vorderseite der Tibia, wahrscheinlich weil sie am meisten Traumen ausgesetzt ist. Jedoch wird sie beinahe in allen Knochen beschrieben. Wir haben verschiedene Male eine Periostitis typhosa des Processus mastoideus beobachtet. Es bildet sich ein Abszeß unter den oben erwähnten Kennzeichen: Gutartigkeit, chronischer Verlauf, Leukopenie. Bei Eröffnen desselben findet man meistens einen kleinen kortikalen Sequester. Manchmal kommt es zur sekundären Eiterung, doch heilt gewöhnlich nach dem

Eingriff der Abszeß leicht aus. Das kann man von der Osteomyelitis, die sich an der Vereinigungslinie der Rippen mit den Rippenknorpeln lokalisiert, nicht sagen. Sie entsteht zuweilen während des Verlaufes eines Typhus, meist nach einer Latenzperiode, die Jahre währen kann. Es entwickelt sich eine schmerzhafte Geschwulst, begleitet von leichter Temperatursteigerung; manchmal endet sie in Resorption, gewöhnlich in Eiterung unter Fistelbildung. Bei der Operation findet man eine kleine Perforation der Rippe, die in eine mit Detritus und Sequestern gefüllte Höhle führt. Man muß Rippe und Rippenknorpel im Gesunden resezieren; trotzdem ist die Heilung zuweilen sehr langwierig infolge der schlechten Ernährung des Knorpelgewebes.

Ein andere, nicht häufige, aber wichtige Komplikation ist die Spondylitis typhosa. Gewöhnlich befällt sie die Lumbalwirbelsäule und lokalisiert sich meist im Wirbelkörper. Sie äußert sich durch heftigen, mit Steifigkeit der Wirbelsäule verbundenen Schmerz, Druckempfindlichkeit, manchmal auch Medullarsymptome in Form von Störungen der Blase und des Rektums. Die Prognose ist im allgemeinen gut; sie heilt, wenn auch manchmal erst in Monaten, durch einfache Bettruhe oder in schweren Fällen im Gypskorsett. Letzthin hatte ich einen solchen Fall zu behandeln.

Patientin, ein kleines, mageres Fräulein, hatte einen schweren Typhus durchgemacht. In der Rekonvaleszenz, beim zweiten oder dritten Aufstehen, glitt sie aus und fiel. Nach kurzer Zeit entstand ein Schmerz in der unteren Dorsalwirbelsäule, der nach und nach intensiver wurde und die Patientin zur völligen Invalidin machte. Der behandelnde Kollege stellte die Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer Spondylitis tuberculosa und legte ein Gypskorsett an. Als es nach zwei Monaten entfernt wurde, waren die Beschwerden noch dieselben. Patientin war verzweifelt und kam zu mir für einen eventuellen chirurgischen Eingriff. Im Röntgenbilde sah man keine Zerstörung des Knochens. In Anbetracht der wahrscheinlich typhösen Ursache stellte ich die Prognose günstig, und mit Bettruhe, lokaler Wärmebehandlung und Yatreneinspritzungen genas Patientin völlig. Aber nicht immer ist der Verlauf so günstig. Klose beschreibt den Fall eines Soldaten, dessen Klagen man für Simulation hält; plötzlich stirbt er an eitriger Meningitis, und die Sektion ergibt als Ursache einen kleinen typhösen Wirbelabszeß.

Wir erwähnten, daß die Gallenblase ein Lieblingssitz der Typhusbazillen ist. Oft leben und entwickeln sie sich in ihr, ohne Erscheinungen zu verursachen. Dieses ist der Fall bei den Typhusbazillendauerausscheidern. Da bei diesen Personen alle Mittel, die Bazillen durch Medikamente zum Verschwinden zu bringen,

versagen, und da sie, ohne selber krank zu sein, durch ihre Stühle das Kontagium übertragen und Epidemien verursachen können, so hat man bei ihnen die Cholezystektomie empfohlen und auch häufig mit gutem Erfolge ausgeführt. Es wird schwierig zu erreichen sein, daß sich jemand einer nicht ungefährlichen Operation unterzieht, nur um keine Gefahr mehr für die Mitmenschen zu sein. Jedoch sollten diese Überlegungen den Arzt und den Chirurgen veranlassen, die Operation in den häufigen Fällen einer wirklichen Cholezystitis, sei es im Verlaufe eines Typhus oder einige Zeit danach, zu empfehlen. Ich hatte Gelegenheit, eine größere Anzahl von Fällen dieser Kategorie zu operieren; im allgemeinen findet man im Inhalt der Gallenblase die Eberthschen Bazillen.

In einem anderen Lieblingssitz der Bazillen, der Milz, kommen zwei schwere chirurgische Komplikationen vor, deren Prognose ohne rechtzeitigen Eingriff verhängnisvoll ist. Bei der sogenannten Spontanruptur platzt das geschwollene und brüchige Organ infolge eines kleinen Traumas oder durch eine heftige Bewegung im Bett. Das alarmierende peritonitische Bild kann mit einer inneren Blutung oder einer Perforation verwechselt werden. Man muß die Druckempfindlichkeit im linken Hypochondrium suchen, um die Diagnose zu stellen. — Der Milzabszeß stellt die zweite Komplikation dar. Er scheint nach den Veröffentlichungen der letzten Jahre nicht sehr selten zu sein. Rasche Vergrößerung der Milz, Muskelspannung, Druckempfindlichkeit, Schüttelfröste und plötzliche Temperatursteigerung müssen an diese Komplikation denken lassen und die Probepunktion, die keine große Gefahr bedeutet, veranlassen. Findet man Eiter, so muß man sofort eingreifen, denn die Prognose der operierten Fälle ist günstig. Melchior zählt in einer Zusammenstellung von 17 operierten Fällen nur einen Todesfall.

Bei der Häufigkeit der typhösen Gallenblasenentzündungen ist die Seltenheit der chirurgischen Komplikationen der Niere bemerkenswert, wenn man bedenkt, daß in 30% der Typhuskranken die Niere Bazillen ausscheidet. Doch sind paranephritische Abszesse dieses Ursprungs verschiedentlich beschrieben worden. Unter einigen 20 Fällen, die ich zu diagnostizieren und operieren Gelegenheit hatte, fanden sich zwei mit dieser Ätiologie. Hierbei ist das Wichtigste, an die Möglichkeit dieser Komplikationen zu denken; man muß den Schmerz beim tiefen Eindrücken der Lumbalgegend suchen. Die Prognose der paranephritischen Abszesse ist

sehr günstig, wenn man eingreift, und verhängnisvoll, wenn man nicht operiert.

Die letzte Komplikation, die wir in dieser kurzgefaßten Übersicht erwähnen wollen, ist die Parotitis. In schweren Fällen tritt sie in Form einer Mischinfektion mit Staphylo- und Streptokokken auf. Die Infektion findet vorwiegend auf dem Blutwege statt, doch ist prophylaktisch eine gute Mundpflege auch nicht zu versäumen. Vermutet man Eiter, so muß man bald eingreifen, sonst setzt man den Patienten schweren Komplikationen aus, da die Drüsenkapsel den spontanen Durchbruch nach außen sehr erschwert.

Wir kommen nun zur zweiten und wichtigsten Gruppe:

B. Im Magen-Darmkanal lokalisierte chirurgische Komplikationen:

Fangen wir mit dem Magen an, so möchte ich erst eine Komplikation erwähnen, die direkt nichts mit der Typhusätiologie zu tun hat, die aber doch wichtig und, wie es scheint, nicht selten ist, da wir sie verschiedentlich beobachtet haben: die akute Magendilatation. Das klinische Bild ist ebenfalls unter dem Namen „Arterio-mesenterialer-Darmverschluß“ oder „Duodenalverschluß“ beschrieben worden. Seine beunruhigenden Symptome: häufiges Erbrechen, gespanntes Epigastrium, frequenter Puls, rapider Verfall, pflegen den Chirurgen nach Bauchoperationen manchmal sehr zu beunruhigen. Der Mechanismus ist folgender: Infolge von Atonie seiner Muskulatur erweitert sich der Magen, und es entsteht eine Knickung an der Stelle, an welcher das Duodenum unter der Wurzel des Mesenteriums hindurchgeht. Diese vergrößert die Dilatation derart, daß auf einmal der Verschluß verstärkt wird. So verschlimmert sich das Bild reißend schnell, wenn man nicht sofort zur Behandlung schreitet. Dies ist einfach; es genügt, dem Patienten eine Magenspülung zu machen und ihn in Bauch- oder Knieellenbogenlage zu bringen, damit das Hindernis verschwindet und die normale Peristaltik sich wieder einstellt.

Von verschiedenen Autoren ist das Vorkommen von Magengeschwüren im Verlauf eines Typhus beschrieben und auch autoptisch bestätigt worden. Ich möchte kurz einen solchen, recht interessanten Fall erwähnen.

Ein Patient mit Typhus wird von mir wegen eines subphrenischen Abszesses operiert. Bald nach dem Eingriff kann man durch das Ausfließen von Mageninhalt aus der Wunde nachweisen, daß die Ursache des Abszesses ein perforierendes Magengeschwür war. Da Patient an Inanition einzugehen

droht, wird in einem zweiten Eingriff eine Gastroenterostomie mit Ausschaltung der dicht am Pylorus liegenden Perforation angelegt. Der Kranke übersteht auch den zweiten Eingriff gut, geht aber acht Tage später an einer Blutung zugrunde, die, wie die Sektion erweist, aus einem im unteren Ileon liegenden typhösen Geschwür kam.

Wir kommen hiermit zu den wichtigsten Komplikationen, den durch die typhösen Geschwüre im Darm hervorgebrachten. Diese Geschwüre bilden sich in der 3. Krankheitswoche in den Peyerschen Drüsenhaufen durch Ausstoßung des nekrotischen Gewebes. Sie können Blutungen hervorrufen, sie können, wenn sie bis zur Serosa reichen, die Ursache einer langsamen Infektion des Bauchfells mit Verwachsungen und Bildung von intraperitonealen Abszessen werden, oder sie können endlich durch Perforation eine akute Bauchfellentzündung verursachen. Die Mesenterialdrüsen können vereitern und ihrerseits auch durch Fortleitung der Entzündung eine Peritonitis typhosa erzeugen. Endlich kann die besondere Lokalisation der Geschwüre, z. B. im Wurmfortsatz, besondere Krankheitsbilder hervorbringen.

Die Blutung indiziert keine chirurgische Behandlung. Es ist hier ähnlich wie beim Magengeschwür; in den wirklich schweren Fällen würde der Kranke einen Eingriff schwerlich ertragen, ganz abgesehen davon, daß es beinahe unmöglich sein würde, das blutende Geschwür bei der Operation zu finden und zu versorgen.

Umgekehrt verlangt die Perforation unverzüglich den chirurgischen Eingriff, denn die Prognose, die ohne Operation absolut infaust ist, läßt sich durch einen rechtzeitig ausgeführten Eingriff sehr verbessern. Dasselbe ist der Fall mit der ohne akute Perforation entstehenden Peritonitis.

Die Diagnose ist schwer, und in diesen Fällen kann der Internist, der den Kranken ständig beobachtet, dieselbe leichter stellen als der Chirurg, der den Patienten zum ersten Male sieht. Alle Symptome, die im allgemeinen die Diagnose einer Perforationsperitonitis stützen, können bei einem schwer benommenen Typhuspatienten im Stiche lassen. Der heftige Spontanschmerz, die Muskelspannung der Bauchdecken, die Druckempfindlichkeit und Schmerzhaftigkeit bei jeder Bewegung, die den Kranken mit an den Leib gezogenen Beinen unbeweglich im Bett hält, alles das kann fehlen! Auch die Steigerung von Puls und Temperatur sind nicht Symptome, die bei einem Typhuskranken mit 40° Fieber und einem Puls von 120 die Aufmerksamkeit auf sich lenken. So kommt es, daß trotz

sorgfältiger Beobachtung des Kranken die Diagnose zu spät gestellt wird. Ein verhängnisvoller Irrtum, denn alles hängt von der rechtzeitigen Operation ab. In allen den Fällen, die wir Gelegenheit hatten zu operieren, hat die Operation die Diagnose bestätigt, und in denjenigen, bei welchen wir im Zweifel waren, ob eine Perforation vorlag oder nicht, und in denen wir von einem Eingriff Abstand nahmen, hat uns der weitere Verlauf recht gegeben. Jedoch war in verschiedenen Fällen die Peritonitis schon zu weit fortgeschritten, als daß man von dem Eingriff noch Erfolg erhoffen konnte.

Einige Beispiele werden am besten die Schwierigkeiten kennzeichnen und besondere Einzelheiten demonstrieren:

1. Herr H. R. wird dem Hospital unter dem Bilde eines Typhus zugeführt. Er befindet sich augenscheinlich in der zweiten Krankheitswoche. Es handelt sich um einen ausnehmend dicken und kräftigen Mann. Sechs Tage nach seiner Aufnahme bemerken wir eine Vermehrung des Meteorismus an seinem an und für sich starken und aufgetriebenen Leibe. Der Kranke ist sehr soporös, aber er klagt, wenn man seinen Bauch palpiert. Keine Bauchdeckenspannung, keine deutliche Puls- oder Temperaturveränderung. Der Meteorismus und die Druckempfindlichkeit seines Leibes, die trotz seines benommenen Zustandes zunimmt, veranlassen uns, die Diagnose Peritonitis zu stellen und den Eingriff vorzuschlagen. Ich operiere ihn. Es handelt sich um eine sich langsam ausbreitende, diffuse Peritonitis ohne Perforation. Ich beschränke mich auf Spülung der Bauchhöhle und Drainage, die jedoch nicht den unglücklichen Ausgang verhindern konnte.

2. P. R. Aufnahme mit schwerem Typhus, 4 Tage darauf um 7.30 Uhr morgens heftiger Leibschmerz mit Muskelspannung und Druckempfindlichkeit. Da sich die Erscheinungen nicht bessern, sondern im Verlauf der nächsten Stunden an Intensität zunehmen, so operiere ich ihn um 11 Uhr vormittags: Perforation im unteren Ileon, die durch Nahl verschlossen wird, Toilette des Peritoneums, Drainage. Der Kranke wird besser; es entwickeln sich keine Symptome einer Peritonitis. Aber 18 Tage später bietet der Kranke dasselbe Symptomenbild. Wir greifen wieder ein und finden eine neue Perforation. Dieselbe wird wie die erste, aber leider nicht mit demselben Erfolge, behandelt, denn der Kranke stirbt am folgenden Tage unter den Erscheinungen einer peritonealen Sepsis.

3. Bei dem Besuche eines Krankenhauses anläßlich einer Ferienreise im Süden unseres Landes, bittet mich der Hospitalarzt, einen jungen, schwer an Typhus erkrankten Deutschen anzusehen. Der Kranke klagt über heftigen Bauchschmerz; deutliche Muskelspannung der Bauchdecken; keine Veränderung von Temperatur und Puls. Ich diagnostiziere eine Perforation und rate zum sofortigen Eingriff. Der Chefarzt wird gerufen, der meine Diagnose annimmt, und mich bittet, die Operation auszuführen. Ich weigere mich zunächst, weil ich in wenigen Stunden nach dem Norden weiterreisen muß, willige aber auf Drängen der Kollegen ein. Die Operation wird mit aller Leichtigkeit durch-

geführt und die Diagnose bestätigt; es handelt sich um eine frische Perforation, die ich gleich finde und durch Naht verschließe. 15 Tage später erhalte ich vom Kollegen einen ausführlichen Brief. Dem Patienten ging es zunächst sehr gut; es entwickelte sich keine Peritonitis. Aber 6 Tage darauf ging er an einer schweren Darmblutung zugrunde.

4. Ich werde von einem ekuadorianischen Kollegen gerufen, der erst vor ein paar Tagen nach Chile kam. Er machte kurz vor seiner Abreise aus Guayaquil einen Typhus durch. An Bord erkrankte er wieder mit hohem Fieber und Benommenheit. Ich diagnostiziere ein Typhusrezidiv und bringe ihn in mein Krankenhaus. Am vierten Tage nach der Aufnahme klagt der Kranke bei der Morgenvisite über Leibschmerzen. Ich untersuche ihn gründlich; leichte Druckempfindlichkeit und Bauchdeckenspannung. Die erneute Untersuchung eine Stunde später zeigt dieselben Erscheinungen mit größerer Intensität. Ich operiere ihn um 12 Uhr mittags. Ich finde eine Perforation im Ileum, in der Nähe des Zökums, und vernähe sie mit der gebräuchlichen Technik; anschließend Toilette und Drainage der Bauchhöhle. Der Kranke übersteht den Eingriff gut. Es entwickeln sich keine Symptome einer Peritonitis, aber doch Anzeichen für peritoneale Verwachsungen. Starker Meteorismus; man kann durch die gespannten und dünnen Bauchdecken hindurch die peristaltischen Bewegungen des Darmes beobachten, die von kolikartigen Schmerzen und Erbrechen begleitet sind. Allmählich prägt sich das Bild eines Ileus mehr und mehr aus. Weder Gase noch Stuhl gehen rektal ab, und 13 Tage nach dem ersten Eingriff muß ich mich zur erneuten Operation entschließen. In Lokalanästhesie ziehe ich eine dilatierte Dünndarmschlinge vor und lege eine Enterostomie mit Paul-Mixtor-Rohr an. Das schwere Krankheitsbild verschwindet; der Kranke erholt sich. Ich kann seine Darmfistel schließen, und Patient verläßt völlig genesen das Krankenhaus.

Zuweilen kann sich ein Ileus auch ohne Perforation oder akute Peritonitis einstellen. In diesen Fällen schreitet die Infektion langsam fort, gibt so Zeit zur Bildung von Verwachsungen, die die Perforation verhindern, aber manchmal selber Lebensgefahr herbeiführen können.

5. Herr W. machte im Krankenhaus einen sehr schweren Typhus durch. Im Beginn der Rekonvaleszenz entwickelte sich langsam das Bild eines chronischen Ileus, welches so zunahm, daß ich mich zum Eingriff genötigt sah. Ich machte in Lokalanästhesie eine Enterostomie mit Paul-Mixtor-Rohr. In der Bauchhöhle fand ich sero-fibrinöses Exsudat. Der Ileus besserte sich, aber die peritonealen Erscheinungen nahmen zu. Ein erneuter Eingriff ergab eine allgemeine Peritonitis, welcher der Kranke erlag.

Die Prognose einer plötzlichen Perforation ist sehr viel günstiger als die einer sich langsam entwickelnden Peritonitis, weil im ersteren Fall die Symptome eindeutiger und alarmierender sind und mit größerer Schnelligkeit die Indikation zu einem Eingriff zu stellen gestatten.

6. Frl. M. Aufnahme ins Krankenhaus am 10. 4. 22; mittelschwerer Typhus. Am 28. 4. 22 das Bild einer akuten Perforation. 2 Stunden später operiere ich die Patientin. In der Bauchhöhle trübe Flüssigkeit. An der Basis des Appendix ein perforiertes typhöses Ulkus. Andere Ulcera fühlt man im mittleren Teil des Wurmfortsatzes und noch weitere im unteren Ileum. Ich führe die Appendektomie mit weiter Tabaksbeutelnaht an der Basis aus. Der Bauch wird ohne Drainage verschlossen. Der Ausgang ist sehr günstig, der Typhus nimmt einen gutartigen Verlauf, und am 20. 5. 22 wird die Kranke gesund entlassen.

Dieser Fall demonstriert eine Form, unter der sich der Appendix am Krankheitsbilde des Typhus beteiligen kann, nämlich die Lokalisation der typhösen Ulcera im Appendix, die nicht selten ist. Nach einer Statistik von Meckel findet man 15% der Typhusperforationen im Wurmfortsatz. Die zweite Form ist die einer echten akuten Appendizitis im Verlaufe eines Typhus.

7. Herr E. M. Der junge Mann bekam einen Typhus während seiner Militärdienstzeit und kam in der dritten Krankheitswoche ins Krankenhaus. 6 Tage nach seiner Aufnahme klagt er morgens über Schmerzen in der rechten unteren Bauchgegend. Brechreiz, wenig Muskelspannung, sehr frequenter Puls. Da im Verlauf der folgenden Stunden die Symptome deutlicher werden, entschließe ich mich zum Eingreifen, mit der Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer Perforation. Eingriff 5 Stunden nach Beginn der Erscheinungen. Die Bauchhöhle enthält serös-eitrige Flüssigkeit. Es besteht keine Perforation eines typhösen Geschwürs, wie wir angenommen hatten, sondern eine akute, gangränöse Appendizitis mit Perforation in der Nähe der Spitze. Appendektomie, Drainage mit Dreesmann-Rohr. Der Typhus verläuft sehr gutartig, Patient wird gesund entlassen.

Harte und Ashhurst haben in den „Annals of Surgery“ eine ausführliche Arbeit über typhöse Darmperforationen veröffentlicht; sie behandelt ein Material von 362 Operationen mit einer Mortalität von 74%. Unsere kleine Statistik ist günstiger, denn von 9 operierten Fällen konnten wir 4 retten, was 55% Mortalität entspricht. Aber da diese Fälle ohne Eingriff wohl immer tödlich verlaufen, so bedeutet jeder Operierte, der gesundet, ein gerettetes Menschenleben.

Ich bin am Schlusse meiner Ausführungen. Bei den günstigen hygienischen Verhältnissen Deutschlands ist der Typhus hier eine seltene Erkrankung; immerhin treten zeitweise kleine Epidemien auf, und die Ärzte müssen mit der Krankheit und ihren Komplikationen vertraut sein. Ich hoffe, in meinem Vortrage dargelegt zu haben, wie wichtig gerade hier ein enges Zusammenarbeiten zwischen Arzt und Chirurgen nötig ist, wie nur hierdurch eine rechtzeitige Operation manchmal ein Leben retten kann.

Diskussion.

Kleine fragt, ob bisher viele Typhusbazillenausscheider durch Exstirpation der Gallenblase geheilt sind.

Eugen Fraenkel: Die Mitbeteiligung des Appendix an der typhösen Erkrankung ist nur scheinbar selten. Wird der Wurmfortsatz bei den Sektionen regelmäßig nachgesehen, dann findet man in der überwiegenden Zahl der Fälle in ihm genau die gleichen typhösen Veränderungen wie in den übrigen Darmabschnitten.

Der Auffassung des Herrn Vortragenden, daß es sich bei der eitrigen Parotitis um eine hämatogene Infektion handelt, kann ich mich auf Grund histologischer Untersuchungen nicht anschließen; man sieht dann die Krankheitserreger (pyogene Staphylokokken) ausschließlich im Parenchym bzw. nach dessen Einschmelzung, im interstitiellen Gewebe, aber niemals in den Blutgefäßen. Einen sehr lehrreichen Fall dieser Art habe ich erst jüngst gesehen. Dabei bestand, ein an sich schon ungewöhnliches Ereignis, eine doppelseitige Vereiterung der Parotis, neben einer solchen der rechten Glandula submaxillaris. Bakteriologisch: Reinkultur von gelben Staphylokokken. Erst im Anschluß an die Vereiterung der 3 Speicheldrüsen war es zu einer, durch Blutkultur am lebenden Patienten festgestellten Staphylokokkämie gekommen. Und noch in einer anderen Beziehung erweckte der Fall erhebliches Interesse.

Es fanden sich in der Gallenblase mehrere plateauartige Schorfe, die an das Aussehen verschorfter Payerscher Plaques durchaus erinnerten. Kulturell: Neben vereinzelten Typhusbazillen massenhaft Staphylokokken, auch in Schnitten durch die erkrankten Wandpartien.

Das führt mich auf die Besprechung der sogenannten Cholecystitis typhosa. Sie ist nach meinen Erfahrungen durchaus selten, wenn man darunter nur solche Fälle versteht, bei denen anderweitige Komplikationen, vor allem Steine, fehlen, denn dann handelt es sich immer nur um eine bereits kranke Gallenblase, in der es durch die eingedrungenen Typhusbazillen zu einem frischen Aufflackern eines alten Krankheitsprozesses kommt.

Bezüglich der chirurgischen Entfernung der Gallenblase bei sogenannten Typhusbazillenausscheidern stehe ich auf dem Standpunkte, daß die Entfernung des Organs nur dann statthaft ist, wenn die betreffenden Ausscheider Symptome einer Gallenblasenerkrankung, seien es Gallensteine, seien es entzündliche Wandprozesse, darbieten. Die Exstirpation des Organs bei gallenblasengesunden Typhusbazillenausscheidern ist unzuverlässig und verwerflich. Ich verweise in dieser Beziehung auf meine früheren Arbeiten über den Gegenstand in den Grenzgebieten der Medizin und auf eine demnächst in der M. m. W. erscheinende Arbeit von Herrn Schottmüller und mir.

Oehlecker: Bei Darm- und Gallenblasenkomplikationen ist, wenn dieses in rein praktischer Hinsicht auch nicht immer möglich, zwischen Typhus und Paratyphus zu unterscheiden. Die Prognose ist, wie auch sonst, beim Paratyphus besser. Dünndarmperforation bei ambulantem Paratyphus, Resektion, Heilung. Bei Darmblutung kann eine Bluttransfusion in Frage kommen. Knochenmetastasen werden oft verkannt. Demonstration eines Beispiels: Eine 32jährige Frau wurde 10 Jahre wegen Rheumatismus und

Neuritis des Armes behandelt. Herd in der Ulna. Reinkultur von Paratyphus.

Plehn: Die Frage der operativen Behandlung perforierter Darmgeschwüre bei Typhus hat unseren Chirurgen bereits zu meiner Assistentenzeit vor 35 Jahren beschäftigt, mit dem Ergebnis, daß die Operation damals wegen der schlechten Erfolge und schlechten Aussichten aufgegeben wurde. Die ungünstige Prognose ergibt sich wohl weniger aus den Schwierigkeiten der Operation des perforierten Ulkus selbst, als daraus, daß meist noch andere Geschwüre vor dem Durchbruch stehen und später durchbrechen. Das kann auch die handfeste Diagnose des ersten Durchbruches nicht verhindern.

Daß eine Appendizitis bei richtig diagnostiziertem Typhus die Indikation zur Operation gegeben hätte, ist mir noch nicht vorgekommen. Dagegen kenne ich 3 Fälle, wo die Appendektomie gemacht und der Typhus erst später erkannt wurde. Es sind ja bekanntlich beim Typhus Reizerscheinungen in der Gegend der Bauhinschen Klappe häufig, weil sich dort nicht selten auch die tiefgreifendsten Geschwüre finden. Eine Anzeige für die Operation geben sie aber meines Erachtens auch dann nicht, wenn sie im Wurmfortsatz selbst sitzen, was ebenfalls vorkommt.

Die günstigen Erfolge des Herrn Münnich bei der Operation perforierter Typhusgeschwüre werden mich jedenfalls veranlassen, bei unseren Chirurgen erneut Interesse für die Operation zu erwecken.

Schottmüller vertritt nachdrücklichst den Standpunkt, daß die im Verlauf eines Typhus etwa eintretende Perforationsperitonitis unter allen Umständen und sobald wie möglich operativ behandelt werden muß. Selbst dann, wenn nur der dringende Verdacht auf Perforation, nicht Sicherheit, besteht, sollte man sich zu einem Eingriff entschließen. Jedes Zögern und der Aufschub der Operation auch nur für Stunden nach erfolgter Perforation verschlechtert die Prognose wesentlich. Allerdings kann nach Lage der Sache bei dem durch die primäre Erkrankung an Typhus schon erschöpften Individuum die Aussicht auf Heilung der Peritonitis keine so gute sein, wie etwa bei einem perforierten Magenulkus.

Gerade aber die Erfolge des Herrn Münnich, der durch möglichst frühzeitiges Eingreifen überraschend günstige Resultate erzielt hat, lehren die Zweckmäßigkeit der Operation.

Jedenfalls kann man mit Sicherheit annehmen, daß der Verzicht auf Operation gleichbedeutend ist mit letalem Ausgang.

Selbstverständlich darf man sich auch nicht abhalten lassen von einem operativen Eingriff etwa durch den Gedanken, daß es später noch zu einer zweiten Perforation kommen kann.

Die Prognose der Perforationsperitonitis bei Paratyphus, die Herr Oehlecker berührt hat, ist deswegen günstiger, weil der Paratyphus im allgemeinen infolge seines viel günstigeren Verlaufes als beim Typhus den Kräftezustand der Patienten nicht so schwächt.

Übrigens ist die Perforationsperitonitis beim Paratyphus ein außerordentlich seltenes Vorkommnis.

Ruge fragt an, ob zur Zeit Amöbenruhr noch in Chile vorhanden ist.

Münnich (Schlußwort): Ich möchte zuerst dem Herrn Vorsitzenden (Plehn) danken für das Lob, welches er meinen Ausführungen gespendet hat, und möchte meine Befriedigung darüber aussprechen, daß die lebhafte Diskussion über das Thema beweist, daß die Herren sich für dasselbe interessieren.

Im allgemeinen sind die Herren Diskussionsredner ja mit mir derselben Ansicht.

Herrn Kleine möchte ich sagen, daß mir persönliche Erfahrungen über die Resultate der Cholezystektomie bei Bazillenträgern fehlen, da ja, wie ich schon sagte, wohl selten ein Patient sich der nicht ganz ungefährlichen Operation unterziehen wird, nur um keine Gefahr für andere zu sein.

Auch in meinen Fällen haben wir verschiedentlich, wie Herr Fraenkel erwähnt, Gallensteine in der Gallenblase gefunden, so daß die Gallenblasen chronisch erkrankt waren; die akute Entzündung kann aber trotzdem durch die Bac. Eberth bedingt sein.

Es freut mich, aus den Ausführungen der Herrn Oehlecker, Kümmel und Schottmüller zu hören, daß sie betreffs der Indikation bei Perforation und Peritonitis mit mir übereinstimmen. Bei Paratyphus sehen wir sehr selten schwere Komplikationen. Wir hatten eine Mortalität von 55%, so daß immer der Eingriff für den Chirurgen ein schwerer Entschluß ist, aber da ohne denselben die Prognose absolut schlecht ist, soll man sich doch in jedem gegebenen Falle dazu entschließen.

Betreffs der Frage des Herrn Ruge kann ich sagen, daß Dysenterie und Leberabszeß immer noch bei uns häufig sind, daß aber doch ein bemerkbares Abnehmen zu konstatieren ist.

Zur Kasuistik des chirurgischen Echinokokkus.

Von

Prof. Dr. **G. Münnich,** Valparaiso.

Die Echinokokkenkrankheit ist in Deutschland eine seltene Erkrankung. Ihre Ursache ist die Larve einer kleinen, 3—6 mm langen Tänie, welche im Dünndarm des Hundes lebt, und deren Eindringen in den menschlichen Körper entweder durch direkte Berührung mit dem Hunde oder indirekt, durch mit Hundekot infiziertes Wasser oder Gemüse, erfolgt. Wenn statt des Menschen das Rind oder das Schaf den Zwischenwirt abgibt, so wird der Hund durch Genuß des Fleisches dieser Tiere wieder mit der Tänie infiziert. Es kommt deshalb diese Krankheit besonders häufig in den Ländern vor, in welchen große Viehherden mit Hilfe von Hunden gehalten werden, und wo, wie es dann gewöhnlich der Fall ist, diese Hunde in enger Berührung mit dem Menschen leben. Australien und Argentinien müssen hier an erster Stelle

genannt werden, aber auch in anderen südamerikanischen Ländern kommen ähnliche Verhältnisse vor.

Die Taenia echinococcus wurde zuerst von Siebold im Jahre 1853 beschrieben. Leuckart beschrieb dann 1863 Taenia echinococcus multilocularis und Posselt 1904 die Taenia echinococcus alveolaris, welche andere Formen der Erkrankung produzieren. Ob es sich hierbei um verschiedene Tiere oder um Verschiedenheiten derselben Taenie handelt, ist noch eine strittige Frage.

Der Echinococcus multilocularis und alveolaris ist klinisch weniger wichtig, weil er selten ist und kaum Anlaß zu chirurgischer Behandlung gibt; er kommt, wie es scheint, nur in drei beschränkten Gebieten vor, und zwar an der Grenze von Bayern und Tirol, in Südrußland und in Hochsavoyen.

Die häufigste und wichtigste Form der Echinokokkenkrankheit wird durch den Echinococcus polymorphus hervorgerufen. Die in den Darm gelangte Larve dringt durch dessen Wand in ein Blutgefäß ein und wird durch den Blutstrom weitergetragen, bis sie sich in den Kapillaren festsetzt. Am häufigsten geschieht dieses in der Leber; 75% sämtlicher Echinokokkuszysten findet man beim Menschen an diesem Organ. Nächst der Leber kommt die Lunge mit 10%. Sonderbarerweise ist beim Rind und beim Schaf die Lokalisation in der Lunge häufiger als in der Leber.

Die Larve entwickelt sich langsam weiter, ohne zu Anfang irgend welche Symptome zu machen. Das Bindegewebe der Umgebung verdichtet sich zu einer besonderen Kapsel, Membrana adventitia genannt, welche die stratifizierte Eigenmembran der Zyste umgibt. Diese wird innen von der Membrana germinativa bekleidet, aus der sich die Skolizes und Tochterblasen bilden.

Neben dieser sogenannten primären Echinokokkenkrankheit gibt es noch eine sekundäre Erkrankung, hervorgerufen durch Reinfektion des Trägers mit dem Inhalt seiner eigenen Zyste. Lange wurde dieses geleugnet und als zoologische Unmöglichkeit betrachtet, aber die Untersuchungen von Dévé haben einwandfrei nachgewiesen, daß sich aus Stücken der Membrana germinativa, aus Tochterblasen und selbst aus einzelnen Skolizes neue Blasen bilden können.

Drei Möglichkeiten bestehen hinsichtlich der Weiterentwicklung der Zysten: sie können nach außen oder in eine Körperhöhle durchbrechen; sie können absterben und degenerieren; oder endlich, sie können sich sekundär infizieren und vereitern.

Die Symptome der Echinokokkenkrankheit sind lokale und allgemeine. Erstere sind die wichtigsten; sie hängen ab von dem Körperorgan, in welchem die Zyste sich entwickelt, von ihrer Größe und von ihren sekundären Komplikationen, wie Durchbruch und Vereiterung. Lange Zeit können aber die Blasen wachsen, ohne irgend welche Symptome zu machen. — Die Allgemeinerscheinungen sind Reaktionen des Körpers auf den lokalen Herd. Auch sie fehlen völlig, solange die Zyste nicht groß ist und ihre

Eigenmembran noch intakt ist. Wenn diese aber durchlässig wird, so entstehen im Blute des Trägers Antikörper als Reaktion auf die eindringenden Antigene, und gleichzeitig findet eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut statt. Diese zuerst von Sabrazés beschriebene Eosinophilie findet man auch lokal in der Nachbarschaft der Zyste.

Wie die Eosinophilie, so ist auch die Bildung von Antikörpern im Blute mit Erfolg diagnostisch verwertet worden. Joest (1906) und später Fleig und Lisbonne (1907) haben eine diagnostisch brauchbare Präzipitinreaktion ausgearbeitet; Ascoli und Izar haben in ähnlicher Weise die Meiostagminreaktion angewandt. Einfacher und sicherer als diese beiden ist aber die der Wassermannschen Probe entsprechende Komplementbindungreaktion, die von Ghedini, Imaz, Appathie und Lorenz angegeben (1906) und von Weinberg (1908) vervollkommnet und praktisch brauchbar gemacht wurde. Sowohl die Eosinophilie wie auch die Blutreaktion sind nur in positivem Sinne diagnostisch verwertbar, da zu ihrer Entstehung das Übertreten von Antigenen aus der Zyste in das Blut Vorbedingung ist. Gerade die lokal symptomlos verlaufenden Zysten werden also häufig negative Eosinophilie und negative Weinbergreaktion ergeben. Auch die von Casoni angegebene Hautreaktion auf intra- oder subkutane Einspritzung von Zysteninhalt ist nur in positivem Sinne verwertbar. Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Eochinokokkenkrankheit zuerst symptomlos verläuft, daß sie dann unbestimmte Lokalerscheinungen macht, bei denen man manchmal, wenn man an die Möglichkeit denkt, die Diagnose stellen kann. Eine Eosinophilie würde diese sehr wahrscheinlich machen, ein positiver Weinberg (bei negativem Wassermann) sie ziemlich sicherstellen.

Bei besonderen Lokalisationen der Zyste wird in den letzten Jahren mit Erfolg die Röntgenuntersuchung zur Diagnose herangezogen. Besonders bei Zysten der Lunge und der Leber kann das Röntgenbild, evtl. nach Anlegung eines Pneumothorax oder Pneumoperitoneums, die Diagnose sicherstellen. Bei der Lunge kommen differentialdiagnostisch Dermoidzysten und Lungensarkom besonders in Betracht.

Therapie. Da wir keine Medikamente kennen, welche auf innere Einverleibung die Zysten zum Absterben bringen, so bleibt uns nur die Wahl zwischen dem chirurgischen Eingriff oder dem tatenlosen Abwarten, in der Hoffnung, daß das so seltene Ab-

sterben der Zyste oder ein Durchbruch derselben stattfinde. — Letzthin kommt noch eine andere Behandlungsmethode in Betracht, die uns vielleicht weiterbringen kann, die Röntgentiefentherapie. Besonders von Arce in Buenos Aires werden in den letzten Jahren Versuche mit dieser Behandlung angestellt, sowohl bei inoperablen Fällen wie auch als Vorbehandlung bei Operationen, in der Hoffnung, durch Abtöten der Zyste die Gefahr der Sekundärinfektion während des Eingriffs auszuschalten.

Einstweilen ist aber die Operation die einzige aussichtsvolle Therapie und sollte in jedem Falle vorgenommen werden, in welchem die Lokalisation der Zyste und der Allgemeinzustand des Patienten es ermöglichen.

Jede Operation eines Echinokokkus umfaßt vier Punkte:

1. Das Freilegen der Zyste.
2. Die Sterilisation ihres Inhalts.
3. Die Entleerung.
4. Die Behandlung des Sackes, das ist der Membrana adventitia.

1. Bei dem Freilegen der Zyste hängt das Vorgehen von der Lage derselben ab, und ist deshalb eine genaue Lokalisation, eventuell mit Hilfe des Röntgenbildes, sehr wichtig. Im übrigen muß der Weg von Fall zu Fall nach allgemeinen chirurgischen Prinzipien gewählt werden.

2. Die Sterilisation des Inhalts. Wir erwähnten schon, daß die Gefahr einer sekundären Aussaat durch den Inhalt der Zyste während des Eingriffes besteht, und daß zu ihrer Ausschaltung die vorherige Röntgenbehandlung empfohlen wird. Sicherer, wenn auch nicht in allen Fällen anwendbar, scheint der Vorschlag von Dévé zu sein, eine 1%ige Formalinlösung vor der Eröffnung in die Zyste zu spritzen. Jedenfalls muß man immer vor Eröffnung derselben die Umgebung sehr sorgfältig abdecken, um ein Eindringen des Zysteninhalts in die Gewebsmaschen nach Möglichkeit zu verhüten. Hierdurch wird auch eine andere Gefahr vermieden, die manchmal ernste Symptome verursacht, das ist der anaphylaktische Schock durch Resorption von Zysteninhalt. Als Behandlung gegen diesen Schock haben sich Adrenalineinspritzungen am besten bewährt, und soll man sie auch prophylaktisch vor dem Eingriff anwenden.

3. Für die Entleerung der Zysten, besonders für die häufigsten, in der Leber gelegenen, ist von Finochetto eine Methode empfohlen worden, die von den meisten südamerikanischen Chirurgen befolgt wird. Sie besteht in der Aspiration des gesamten Inhalts der Zyste mittels eines fingerdicken Trokars und unter Anwendung eines starken negativen Druckes. Es gelingt meistens in wenigen Minuten, den gesamten Inhalt der Zyste, Flüssigkeit. Tochterblasen und Eigenmembran, zu entfernen. Wenn die Methode nicht anwendbar ist, so gelangt man auch mit Inzision und langsamer Entleerung zum Ziel.

4. Behandlung des Sackes. Drei Wege kann man hierbei gehen.

Der erste und radikalste ist die völlige Entfernung desselben; er ist aber nur bei besonderen Lokalisationen möglich. Wenn z. B. die Zyste im Omentum sitzt, oder einen großen Teil der Milz oder einer Niere einnimmt, so kann man durch völlige Entfernung des kranken Organs samt der Zyste den Kranken am schnellsten heilen. Bei Sitz in der Leber oder Lunge ist dieser Weg nicht gangbar. Deshalb wurde hier die Einnähung des Sackes, die sogenannte Marsupialisation empfohlen und ausgeführt. Schon von Volkmann Mitte des vorigen Jahrhunderts angewandt, wurde diese Methode später von Lindemann und Landau ausgearbeitet und bis in die neunziger Jahre ausschließlich befolgt. Aber dieser Weg hatte, wenigstens für die Leber, ernste Nachteile. Es entstand häufig ein enormer Gallenfluß aus der Wunde, der den Patienten sehr schwächte, und die große Höhlung brauchte manchmal Monate, um zu heilen. Bond in Leicester (1891) empfahl als erster, den Sack ohne Drainage zu schließen, und tat es auch in einem Falle. Der eigentliche Vater dieser Methode ist aber Posadas in Buenos Aires gewesen; er wies auf die vielen Nachteile der Marsupialisation, besonders bei Leberzysten, hin und wandte zielbewußt den primären Verschluß durch Naht ohne Drainage an. Jahre hindurch wurden in Südamerika heiße Kämpfe für und gegen diese Methode ausgefochten. Aber nach und nach haben die meisten Chirurgen sich zugunsten der Methode von Posadas, eventuell mit Modifikationen, entschieden. Natürlich kann man sie nicht in allen Fällen anwenden. Bei vereiterten Zysten, bei Zysten der Lunge, soll man nicht primär schließen, sondern drainieren; bei letzteren deshalb, weil beinahe immer eine Verbindung des Sackes mit den Bronchien besteht und infolgedessen eine Infektion nicht zu vermeiden ist. Auch fallen ja hier die Nachteile der Leberzysten weg, da auch große Höhlen in der Lunge sich durch Zusammenlegen der Wandungen relativ schnell schließen. Bei der Operation der Lungenzysten raten einige zu einem der Druckdifferenzverfahren. Man kann auch, dem Rate von Arce folgend, einen oder zwei Tage vor dem Eingriff einen Pneumothorax anlegen; es werden hierdurch die Gefahren des operativen Pneumothorax ziemlich ausgeschaltet.

Zum Schluß dieses gedrängten Überblicks über die menschliche Echinokokkenkrankheit möchte ich im Auszug die Krankengeschichten von zwei letzthin von mir operierten Fällen mitteilen, von denen ich die Röntgenbilder vor und nach der Operation demonstrieren kann.

1. Herr M. S., 40 Jahre alt, stark abgemagert. Seit 14 Monaten krank mit Seitenschmerzen, Husten und leichtem Fieber. Die Erkrankung wird für eine beginnende Lungentuberkulose gehalten und ohne Erfolg behandelt. Vor zwei Monaten, nach einem starken Hustenstoß, Entleerung von etwa einem Liter gelatinöser Flüssigkeit, deren Untersuchung die Diagnose Echinokokkus ergibt. Patient wird aber nicht besser; im Gegenteil, das Fieber und der Husten nehmen zu, und er entleert täglich größere Mengen eitriger Flüssigkeit. Er wird in unser Krankenhaus aufgenommen. Die Röntgenaufnahme ergibt eine auf der Leberkuppe subphrenisch gelegene Zyste, die mit einem Bronchus in Verbindung steht.

Die Operation nehme ich in Leitungsanästhesie vor. Resektion von etwa 10 cm der 9. und 10. rechten Rippe. Inzision bis auf die Pleura parietalis. Dann werden zwei Reihen von Kocherklemmen entlang beiden Wundrändern angelegt, so daß sie durch die nicht eröffnete Pleura hindurch das Zwerchfell fassen. Dieses wird hochgezogen, zwischen den Klemmen gespalten und mit Knopfnähten an die Interkostalmuskeln genäht. So wird die Pleura sicher geschützt. Man sieht in der Tiefe die Zyste; die Adventitia wird gespalten und der gesamte Echinokokkussack entfernt. Drainage. Patient verläßt schon nach 14 Tagen das Krankenhaus, um sich zu Hause weiter zu behandeln. Die Wunde heilt schnell. Die spätere Aufnahme zeigt, daß sich wieder normale Verhältnisse hergestellt haben.

2. Herr R. S., 45 Jahre alt. 1917 Sturz vom Pferde mit schwerer Kontusion der linken Thoraxhälfte und Fraktur von 5 Rippen; Hämoptoe, monatelanges Krankenlager. Wie Patient angibt, ergab eine spätere Untersuchung eine Schrumpfung der linken Lunge. Jetzige Krankheit begann vor 3 Jahren mit Brustschmerzen unbestimmter Lokalisation. Verschiedentlich starke Schmerzanfälle. Vor 12 Tagen plötzlich intensive Schmerzen in der linken Seite und in der Lumbalgegend.

Bei der Untersuchung findet man links hinten unter der Skapula eine handtellergroße Depression der Thoraxwand. Absolute Dämpfung über dem linken Oberlappen, sowohl vorn wie hinten. Kein Fieber. Leukozyten 7400. Keine Eosinophilie. Hämoglobin 70%. Wassermann und Sachs-Georgi: negativ. Weinberg: negativ.

Die Röntgenuntersuchung zeigt im linken Lungenfeld einen straußeneigroßen, nach unten und außen deutlich abgerundeten Schatten; nach innen und oben ist die Begrenzung undeutlich. Ein Röntgenbild ergibt denselben Befund. Nach Anlegen eines Pneumothorax wird eine zweite Aufnahme gemacht, die eindeutig die Diagnose Echinokokkus ergibt.

Operation in Allgemeinnarkose, da Patient sehr ängstlich ist und sich absolut nicht auf Lokalanästhesie einlassen will. Resektion der dritten und vierten Rippe vorn über der Zyste. Eröffnen der Pleura, genaues Abdecken mit feuchtwarmen Kompressen. Bei dem Versuch, die Lunge mit der Brustwand zu vernähen, reißt die Zystenwand ein, und ihr wasserklarer Inhalt entleert sich im Strahle nach außen. Die Öffnung wird unter Fassen der Ränder mit Klemmen erweitert; ihr Inneres mit einer großen Kompresse ausgefüllt. Nun wird die Zystenwand ringsherum mit den Muskeln der Brustwand vernäht, was teilweise schwierig ist, da Patient stark dyspnoisch atmet. Die Zyste wird völlig entleert; die dicke Membran, die lose in ihr liegt, entfernt. Da beim temporären Verschluß der Hautwunde die Atmung besser wird, so wird über der marsupialisierten Zyste die Haut mit Zwirn vernäht.

Patient bekam nach der Operation einen schweren anaphylaktischen Schock und ein ziemlich ausgedehntes Hautemphysem, das in den folgenden Tagen verschwand. Nach Entfernung der Fäden am 9. Tage öffnete sich die Hautwunde. Die Höhlung war schon ziemlich verkleinert. Die weitere Besserung erfolgte langsam, da Patient in beiden unteren Lungenlappen bronchopneumonische Herde bekam. Er wurde nach 8 Wochen mit beinahe völlig vernarbter Wunde und gutem Allgemeinzustand entlassen.

Das Röntgenbild bei der Entlassung zeigt noch Schatten in den unteren

Partien beider Lungen, und man sieht auch noch deutlich die Umgrenzung des großen Sackes.

Drei Monate später zeigt die Aufnahme eine völlige Aufhellung der Schatten, und die Stelle der früheren Zyste ist nur noch durch einen schmalen. radiären Strich angedeutet.

Diskussion.

Oehlecker: Zur Frage des sekundären Echinokokkus, zur Entstehung des multiplen (nicht multilokulären!) Echinokokkus der Bauchhöhle durch Keimaussaat wird ein Beispiel angeführt: Bauchtrauma bei 16jährigem Knaben. Mehrere Tage schwere peritoneale Erscheinungen und Urtikaria. Reichlich ein Jahr später wieder Bauchkontusion. Perforationsperitonitis? Bei der Operation zeigt sich ein Riß in einer alten Mutterblase der Leber; das ganze Netz ist aber voll von haselnußgroßen jüngeren Blasen, die offenbar vor einem Jahr beim ersten Platzen der Mutterblase ausgesät sind. Netzresektion usw. Heilung.

Victor Schilling: Wir hatten Gelegenheit, einen unter der Diagnose Leukämie eingegangenen Fall von Leberechinokokkus zu beobachten, der unter unserer Beobachtung platzte und zur Echinokokkenperitonitis führte. Vorher und während der ersten Woche unter Fieber (Sekundärinfektion?) bestand Neutrophilie mit leichter K. V. Dann entwickelte sich bei Euphorie der Patientin ohne Fieber und mit zunehmender Bauchspannung eine kurvenmäßig festgelegte Eosinophilie sehr hohen Grades (bis über 40%). Einige Wochen später erfolgte der Tod nach Ausräumung einer ungeheuren Menge von Tochterechinokokken.

Eosinophilie darf also nur positiv für die Diagnose verwendet werden; sie beruht nicht auf Anwesenheit eines Echinokokkus, sondern auf Resorption von Wurmmaterial bei anaphylaktischer Einstellung.

Münnich (Schlußwort): Der interessante, von Herrn Oehlecker mitgeteilte Fall ist nach meiner Ansicht beweisend für sekundäre Aussaat. Wir haben ähnliche Fälle gesehen. Das Neue von Dévé ist, daß nicht nur Tochterblasen und Stücke von der Membrana germinativa, sondern auch einzelne Skolizes neue Zysten bilden können.

Der von Herrn Victor Schilling vorgetragene Fall bestätigt meine Ansicht, daß nur eine positive Eosinophilie diagnostisch verwertbar ist, dagegen nicht eine negative.

Beiträge zur Medizin der kolumbianischen Westküste.

Von

Dr. **Carl Westphal**, Bueramanga.

M. H.! Ich erlaube mir, Ihnen im folgenden einiges über die medizinischen Verhältnisse an der pazifischen Küste des südlichen Kolumbien zu berichten, allerdings lediglich vom Stand-

punkte des Praktikers aus, als welcher ich dort, in der Stadt Tumaco, fünf Jahre tätig gewesen bin.

Es handelt sich hier um ein am Äquator liegendes, den Anden vorgelagertes, feuchtheißes Tropenland mit reichlichen Niederschlägen und einer mittleren Jahrestemperatur von 27° C.

Es wird von sehr zahlreichen Flüssen durchzogen, die sich in der Nähe des Meeres noch wieder in viele Arme aufspalten. Die Bevölkerung besteht, von den höheren Beamten und bedeutenderen Kaufleuten abgesehen, fast ausschließlich aus Negern und deren Mischungsprodukten. Sie wohnt in einigen kleinen Hafenstädten und längs der Flußläufe. Abseits vom Wasser ist überall fast undurchdringlicher, zum großen Teil morastiger Urwald.

Das so reichliche Vorkommen von Wasser macht es erklärlich, daß die Hauptkrankheit in dieser Gegend die Malaria ist. Keiner, der längere Zeit hier lebt, bleibt wohl dauernd von ihr verschont, und zwar gilt dies sowohl für Eingewanderte wie für hier Geborene, für Weiße wie für Farbige aller Schattierungen, vom hellen Gelb bis zum dunkelsten Schwarz.

Die Kinder, vor allem die fast nackt aufwachsenden schwarzen, weit davon entfernt, daß sie malariafrei wären, werden meist schon im ersten Lebensjahr infiziert. Eine Immunität für später tritt dadurch aber nicht ein.

Immerhin scheinen die ansässigen Neger und Negermischlinge, die fast allein die Landbevölkerung ausmachen, widerstandsfähiger zu sein als zugewanderte Weiße. Für diese macht die Malaria das Leben als Kolonist auf dem Lande so gut wie unmöglich. Alle, die es versuchten, haben es bald wieder aufgegeben. In den am Meere gelegenen Hafenorten ist es natürlich nicht so schlimm.

Man sieht alle 3 Formen der Malaria in unregelmäßiger Verteilung. Die überwiegende Mehrheit der Fälle verläuft relativ gutartig, immerhin kommen auch manche schwere Fälle vor, die mit Sopor, Koma, Delirien, oft auch mit Krämpfen verbunden sind. Der Beginn ist dabei oft insultartig, aus völligem Wohlbefinden heraus.

Besonders häufig sind Bewußlosigkeit und Krämpfe bei Säuglingen und kleinen Kindern, hier zuweilen ohne gleichzeitige Temperaturerhöhung.

Nicht selten zeigt sich die Malaria dann in der schweren Form des Gallenfiebers, des Febris biliosa. Es charakterisiert sich neben außerordentlich starken Kopf- und Gliederschmerzen und schwerstem Krankheitsgefühl durch Ikterus, unaufhörliches Erbrechen schleimig-galliger Massen, ikterischen Urin und ikterische, zuweilen blutige Durchfälle.

Der Krankheitszustand ähnelt hier dem des schweren Schwarzwasserfiebers. Richtiges, mit Hämoglobinurie verlaufendes Schwarzwasserfieber ist jedoch eine große Ausnahme. Ich habe nur 4 Fälle davon gesehen, 2 davon besserten sich sofort auf Neosalvarsan, 2 kamen zum Exitus.

Neben den akuten Fällen sieht der Arzt in jenen Gegenden eine sehr große Anzahl chronischer Erkrankungen. Ich konnte mich namentlich im Anfang meiner Tätigkeit nicht genug wundern über die vielen Patienten mit ungeheuer geschwollenen Malariamilzen und -lebern. Diese Organe, hart und unempfindlich, nehmen oft fast die ganze Bauchhöhle ein. Die Milz zeigt dabei zuweilen ganz groteske, gewundene Formen. Trotzdem sind derartige Patienten meist noch ganz vergnügt und sogar noch leidlich arbeitsfähig. Eine Malariakachexie besteht, was ich besonders im Hinblick auf den gestrigen Vortrag von Prof. Goebel und die sich daran schließenden Erörterungen betonen möchte, gerade bei ihnen nicht.

Durch Chinin- und Neosalvarsanbehandlung tritt in den minder hochgradigen Fällen oft noch eine Rückkehr zur Norm ein, in den hochgradigeren und lange bestehenden Fällen natürlich nicht. Kala-azar, Amöbenhepatitis oder ähnliches kommt meines Erachtens nicht in Betracht, zum mindesten nicht in der Mehrzahl der Fälle.

Eine noch größere Rolle als die chronische spielt die larvierte Malaria. Bei den meisten Patienten, die mit Klagen über einfaches Unbehagen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Rheumatismus, Ischias, Facialisschmerzen, Magen-Darmstörungen usw. kommen, findet man bei genauerer Untersuchung eine Milz- und Leberschwellung, meist auch Parasiten im Blut, und nach Chininbehandlung tritt Heilung ein.

Besonders häufig sind blutig-schleimige Durchfälle, namentlich bei Kindern. Sie gleichen denen der subakuten Amöbendysenterie. Nach neueren Untersuchungen sollen ja bei derartigen Fällen auch immer Amöben mit im Spiele sein. Tatsache ist aber, daß in der Mehrzahl meiner Fälle rasch völlige Heilung lediglich durch Chinin eintrat, während Emetininjektionen allein meist keine dauernde Heilung bewirkten. Ob an den auffallend häufig vorkommenden schweren Asthmaanfällen Malaria die Schuld trägt, ist sehr fraglich. Nachweisen konnte ich es nicht und nach Chinin sah ich keine auffallende Besserung eintreten.

Eine fast ebenso große Rolle wie die Malaria spielt die Framboesie. Von den Bubas, wie man die Krankheit dort nennt, wird die geringere Bevölkerung fast ohne Ausnahme ergriffen. Die

Infektion erfolgt meist in der Kindheit. Hereditäre Framboesie habe ich nie gesehen.

Die verschiedenen Krankheitsstadien lassen sich nicht schablonenhaft scheiden. In späteren Zeiten sind es dort zuweilen nur Knochenschmerzen, welche auf die Krankheit hindeuten. Fast immer sind sie mit multiplen, oft sehr stark ausgesprochenen Drüsenschwellungen verbunden, die überhaupt dort nur selten bei Framboesie fehlen und ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung derselben sind.

Im übrigen begegnet einem in überreichlicher Fülle alles das, was Bärmann, Plehn und andere so vortrefflich schildern und abbilden: Hauteruptionen jeglicher Art, Rhagaden, Fissuren und ausgedehnte lamellöse Abstoßung der Epidermis an Fußsohlen und Handtellern, Papeln, Paronychien, Gummata, Geschwüre, oft flach und serpiginös, oft tief und kraterförmig mit nekrotischem, stinkendem Grund, ferner Gelenkentzündungen, Periostitis und Ostitis.

Nach Abheilung der Hautaffektionen kommt es bei den Negern häufig zu ausgedehnten, pigmentlosen, schneeweißen Zonen, die allerdings in jenen Gegenden noch viel häufiger durch die Carate entstehen, die ich später noch streifen werde.

Durch die Gelenk- und Knochenveränderungen kommt es manchmal zu Abstoßung von Fingern und Zehen und zu Ankylosierung und Deformierung der Finger-, Zehen-, Hand- und Fußgelenke, ja sogar der Kniegelenke. Unter den Bettlern kann man besonders häufig derartig Verkrüppelte beobachten. Ich habe im Anfang meiner Tätigkeit in der dortigen Gegend einen solchen Fall der Regierung als lepraverdächtig gemeldet, jetzt, nachdem ich weit über tausend Framboesiekranke behandelt habe, bin ich überzeugt, daß es sich auch bei diesem um Framboesie gehandelt hat.

Zuweilen sieht man, namentlich an den unteren Extremitäten, furunkelähnliche Knoten, die später zerfallen, und kraterförmig ausgehöhlte, torpide Geschwüre mit sehr reichlicher Sekretion bilden, zuweilen sieht man auch in der Nähe der Gelenke bis handtellergroße, blumenkohlartige Gebilde, kurz und gut Erscheinungen, die denen in anderen Teilen Süd- und Zentralamerikas als Leishmaniose erkannten ähneln. Ich möchte sie bei meinen Kranken, da sie meist mit anderen Framboesiezeichen vergesellschaftet waren und schnell auf Neosalvarsan heilten, auch als Framboesiesymptome ansprechen, vielleicht liegt aber neben der Framboesie auch eine Leishmaniaerkrankung vor.

Nicht ganz selten trifft man schließlich Zerstörungen der Nase und ihrer Nachbarschaft, die besonders früher als Rhinopharyngitis mutilans bzw. Gangosa beschrieben, heute aber doch meist als Framboesie anerkannt sind.

In den frischeren meiner Fälle konnte ich den Beginn zuweilen am

Naseneingang, zuweilen im Naseninnern und zuweilen am harten oder weichen Gaumen feststellen. Ich möchte alle meine Fälle als Framboesie auffassen. Gerade sie boten eigentlich stets noch andere Framboesiezeichen dar, und gerade sie heilten zauberhaft auf 1 oder 2 Neosalvarsanspritzen.

Angesichts der wunderbaren Wirkung des Salvarsans ist ja übrigens zu erwarten, daß überhaupt die Framboesie auch in diesen Gegenden in absehbarer Zeit nur noch historisches Interesse bieten wird.

Bei der Salvarsantherapie ist hier aber stets an eine evtl. neben der Framboesie vorliegende chronische Malaria zu denken und evtl. vorher oder gleichzeitig Chinin zu geben, da sonst durch das Salvarsan die Malaria aktiviert werden und gerade dann einen besonders bösartigen Verlauf nehmen kann.

Was die Lues anbetrifft, so habe ich auch bei der framboesiedurchseuchten schwarzen Bevölkerung manches Ulcus durum zu behandeln gehabt, aber trotzdem sich fast stets nur eine völlig ungenügende Allgemeinbehandlung durchführen ließ, in den folgenden Jahren kaum Folgen desselben beobachtet, während im gebirgigen, kalten Hinterland, wo sich die Bevölkerung aus Weißen und Indianern und deren Kreuzungen zusammensetzt, die Syphilis sehr schwere Erscheinungen macht, die Framboesie dagegen fehlt. Dies ließe darauf schließen, daß überstandene Framboesie, die ja zwar, wie experimentell nachgewiesen ist, nicht gegen Lues schützt, die Lues sehr milde verlaufen läßt.

Neben der Bedeutung, die der Malaria und einstweilen noch der Framboesie zukommt, treten alle anderen Krankheiten in den Hintergrund.

Schärfer in Konkurrenz mit der Malaria tritt höchstens noch das Rückfallfieber. Ich habe es öfters nachweisen können, und möchte glauben, daß es häufiger vorkommt, als dort gewöhnlich angenommen wird. Meist wird es wohl, da genaue fortlaufende Krankenbeobachtung und Blutuntersuchung dort für den Praktiker nur selten möglich sind, als Malaria angesehen und behandelt. Ich habe es praktisch so gehalten, daß ich malaria- resp. rückfallfieberverdächtigen Fällen, die sich in einigen Tagen auf Chinin nicht besserten, Neosalvarsan gab, dann trat auch fast immer prompte Entfieberung und Heilung ein.

Typhus kommt natürlich auch vor, spielt aber, obgleich die hygienischen Verhältnisse die denkbar primitivsten sind, und trotzdem er im gebirgigen Hinterland die Hauptkrankheit ist, nur eine untergeordnete Rolle. Ich weiß wohl, daß er in den Tropen häufig verwechselt wird, und sicher habe auch ich wohl manche leichte abortive Formen desselben als Malaria behandelt. Langdauernde schwere Typhusfälle können aber auf jeden Fall nur sehr selten vorkommen, schon deshalb, weil lange fieberhafte Erkrankungen dort überhaupt außerordentlich wenig beobachtet werden, vielmehr fast alle fieberhaften Krankheiten schnell auf Chinin und Salvarsan zur Heilung kommen.

Für das gelbe Fieber ist die Möglichkeit gegeben, da die Stegomya fasciata vorhanden ist. Das nicht weit entfernte Guayaquil war ja auch noch bis vor einigen Jahren ein bekannter Gelbfieberherd. Ich hatte gleichzeitig zwei gelbfieberverdächtige Fälle zu behandeln, es kann sich bei denselben jedoch auch um Weilsche Krankheit gehandelt haben.

Pocken überzogen vor 2 Jahren in Gestalt einer Epidemie die Küste. Im Anfang verliefen die Fälle sehr leicht, doch je länger die Epidemie dauerte. je schwerer wurden sie.

Dysenterie fehlt nie völlig, oft häuft sie sich in Gestalt kleiner Epidemien. Nicht selten sind die durch sie verursachten Leberabszesse.

Der Name Beri-Beri spukt ziemlich viel in der Bevölkerung. Ich habe nur zwei ältere Fälle von Paraplegie der Beine zu behandeln gehabt, die andererseits als Beri-Beri gedeutet waren. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß es sich bei ihnen um Folgen von Malaria gehandelt hat.

An Sprue habe ich einen Fall bei einem alten Engländer gesehen, an Rattenbißkrankheit erkrankte ein Landsmann sehr schwer.

Von Eingeweidewürmern sind Askaris, Trichozephalus und Oxyuris ungeheuer verbreitet. Askariden werden beim Erbrechen der Malariker oft zutage gefördert. Bei einer Wurmkur sah ich einmal 247 Exemplare ausgeschieden werden. Schwerere Erscheinungen sieht man aber doch nur verhältnismäßig selten durch diese Würmer verursacht werden, was vielleicht damit zusammenhängt, daß die Bevölkerung vielfach periodisch und ohne ärztliche Verordnung Ol.-Chenopodium-Kapseln oder sonstige von den Vereinigten Staaten eingeführte, meist recht wirksame Wurmmittel nimmt. Diesem Umstande ist es vielleicht auch zuzuschreiben, daß die Anemia tropical, die tropische Anämie, der man natürlich auch begegnet, lange nicht die Bedeutung hat wie in den Kaffeebezirken des Innern.

Von Filarien habe ich ein Exemplar bei einem Patienten im subkutanen Gewebe des Penis gesehen.

Elephantiasis der Beine ist ziemlich häufig. Ob sie durch Filarien oder andere Umstände hervorgerufen wird, konnte ich nicht entscheiden.

Elephantiasis des Skrotums habe ich nie gesehen, hin und wieder dagegen klimatische Bubonen.

Von Gundu, jenen seltsamen, paranasalen Gesichtstumoren, begegnete ich einem typischen Fall bei einem jungen Neger.

An tropischen Hautkrankheiten trifft man außer der Framboesie vor allem die Carate, jene durch Sproßpilze verursachte Dermatomykosis, die äußerst chronisch verläuft und klinisch durch Juckreiz, Abschilferung und Pigmentveränderungen charakterisiert ist, und über die erst vor kurzem Chavarría und Shipley[1]) eine äußerst gründliche und anregende Darstellung gegeben haben.

Ferner trifft man sehr häufig die Nodosités juxta-articulaires, die eigenartigen harten, knolligen Tumoren von Nuß- bis Hühnereigröße, die im Unterhautzellgewebe nahe den Gelenken sitzen, ohne besondere Beschwerden zu machen.

Nicht selten trifft man an einem Individuum Framboesie, Carate und

[1]) In der Revista Medica Latino-Americana, Jg. 10, Nr. 114.

Nodosités juxta-articulaires zusammen, daneben eine Unmenge von Eingeweidewürmern und womöglich noch eine chronische Malaria mit Riesenmilz und Riesenleber.

Häufig ist schließlich noch die Mazamorra genannte Hautaffektion. Sie tritt eigentlich nur an den dünnwandigen Stellen zwischen den Zehen auf und beginnt mit einem intensiven Jucken und Brennen. Später werden die juckenden Stellen rot, es bilden sich kleine Bläschen, die platzen oder aufgekratzt werden und zu oberflächlichen Ulzerationen führen.

Man spricht ähnliche Erscheinungen, die vielfach auch Mazamorra genannt werden, bekanntlich als Begleit- oder Folgeerscheinung der Einwanderung von Ankylostomumlarven in die Haut an. Prof. Fülleborn hat gestern bereits darauf hingewiesen, daß dies nicht richtig ist. Die an der Westküste Kolumbiens Mazamorra genannte Affektion hat m. E. auf keinen Fall etwas mit der Ankylostomiasis zu tun. Ich und zahlreiche meiner näheren Bekannten haben die Affektion durchgemacht, ohne daß wir später die Wurmkrankheit dargeboten hätten. Überhaupt befällt die Affektion vor allem Europäer und die sonstige höhergestellte Bevölkerung, die in Stiefeln geht, seltener die barfuß gehenden Farbigen. Sie heilt übrigens ohne wesentliche Schwierigkeiten auf wiederholtes Betupfen mit Höllensteinlösung oder ähnlichen Mitteln.

Zum Schluß möchte ich erwähnen, daß ich die Lepra, die leider gerade in gewissen Gegenden Kolumbiens sehr verbreitet ist, an der pazifischen Küste nie gesehen habe.

Ärztliche Erfahrungen aus Zentralamerika.

Von

Dr. **Hans Zschucke**, Dresden.

Der Vortragende gab auf Grund seiner dreijährigen Tätigkeit als Plantagenarzt und Hygieniker in Zentralamerika eine gedrängte Übersicht über die wichtigsten Krankheiten dieser Gegend in ihrer örtlichen Verbreitung, volkswirtschaftlichen Bedeutung und ihren klinischen Besonderheiten, wobei er etwas näher auf die Wurmkrankheiten und ihre Bekämpfung einging. Wir verweisen auf die vom Vortragenden unter dem gleichem Titel zum 25jährigen Bestehen des Instituts für Schiffs- und Tropenhygiene veröffentlichte ausführlichere Arbeit (Beihefte zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 29, Nr. 2).

Diskussion.

Schüffner: Als alter Plantagenarzt möchte ich Herrn Zschucke zu seinen Erfolgen besonders beglückwünschen. Ausgerüstet mit der Schulung, die das Hamburger Institut seinen Jüngern gibt, hat er auf dem Arbeitsgebiet, das ihm anvertraut wurde, in kürzester Zeit zeigen können, was die Tropenmedizin heute leistet. Man fragte um Hilfe, und man fand Hilfe. Die Zeiten haben sich verändert — der Plantagenarzt wird heute nicht mehr angesehen als ein notwendiges Übel, wie vor 25 Jahren, sondern als der unentbehrliche

Mitarbeiter. Nun nur noch eine Bemerkung. Bei der Nennung der Höhe der Infektion von etwa 95% der Arbeiterschaft vermißte ich die Angabe über die Stärke der Infektion. Wenn Sie unser Arbeitermaterial in Deli durchuntersuchen würden, dann würden Sie, besonders mit den neuen feineren Methoden, auch den gleichen Grad finden, und doch macht die Krankheit kaum mehr nennenswerte Erscheinungen, weil die durchschnittliche Zahl der Würmer sehr gering ist. Wir haben das nun schon seit mehr als 20 Jahren — nicht mehr die Zahl der Infizierten, sondern stets den Grad der Infektion nach der Wurmzahl — durch regelmäßige Zählungen der abgegangenen Würmer kontrolliert, eine Arbeitsweise, die von den Amerikanern jetzt auch befolgt wird.

Fülleborn: Der Vortrag von Herrn Zschucke, der in veränderter Fassung auch in einem Beihefte unseres Archivs soeben erschienen ist, füllt eine schon oft recht unangenehm empfundene Lücke unserer Kenntnisse aus, da — wenigstens in der uns in Europa zugänglichen Literatur — über die Krankheiten der auch für deutsche Interessen so wichtigen zentralamerikanischen Kaffeegebiete in den letzten Jahrzehnten so gut wie nichts veröffentlicht war.

Das Auffinden von Hakenwurmlarven zwischen der Unmenge freilebender Nematoden infizierter Erdproben dürfte durch eine, im Oktoberheft (1925) dieses Archivs, von mir angegebene einfache Apparatur wesentlich erleichtert werden; sie beruht im Prinzip darauf, daß die thermotaktischen Hakenwurmlarven sich aus Wasser durch eine von unten her erwärmte Agarschicht hindurchbohren, die freilebenden Nematoden aber über dem Agar zurückbleiben, da sie nicht thermotaktisch sind. Zur Unterscheidung zwischen den für Menschen und den nur für Haustiere pathogenen Hakenwurmarten kann die Methode freilich nicht verhelfen.

Zschucke (Schlußwort): Ich danke den Herren Prof. Schüffner und Fülleborn für die gütigen Worte der Anerkennung, die ich nicht verdient habe, die mich aber an dieser Stätte doppelt gefreut haben, da ich Schüler des Instituts bin.

Herrn Schüffner möchte ich erwidern, daß ich die Wirkung der Wurmkrankheitsbekämpfung ebenfalls weniger durch Zählung der Wurmträger als durch Bestimmung oder Schätzung der vom Träger beherbergten Würmer kontrolliert habe. Aus Mangel an Unterpersonal konnte ich dies nur selten durch Zählung der abgetriebenen Würmer tun; die von Stoll angegebene Methode einer exakten Zählung der pro Gramm ausgeschiedenen Wurmeier schien mir im Verhältnis zur angewandten Arbeit zu ungenaue Resultate zu liefern, und ich habe mich daher meistens mit der Schätzung der Eier in den mittels Willis Levitation technique hergestellten Präparaten begnügt.

Die von Herrn Fülleborn soeben mitgeteilte neue Methode, um Larven freilebender Nematoden von denen parasitärer zu unterscheiden, wird gerade in Zentralamerika die Genauigkeit der Bodenanalysen wesentlich steigern können, denn der Reichtum des Bodens an Nematodenlarven ist dort außerordentlich groß, bis zu 40 pro Kubikzentimeter Erde, so daß es oft sehr schwierig war, die immer relativ spärlichen parasitären unter den zahllosen freilebenden herauszufinden.

Ein Fall von gestörter Wärmeregulierung als Schiffbruchsfolge mit anderen vegetativen Störungen.

Von

Prof. **Victor Schilling** und cand. med. **Wischeropp,** Berlin, Charité, 1. Medizin. Univ.-Klinik.

(Vorläufige Mitteilung.)

Mit 1 Abbildung und 3 Kurven im Text.

M. H.! Gestatten Sie mir, Ihnen in aller Kürze einen merkwürdigen Fall von Schiffbruchsfolgen vorzustellen, wie er anscheinend eine große Seltenheit ist, denn wir haben bisher trotz eifrigen Suchens keine Parallele in der Literatur gefunden. Mein Mitarbeiter, cand. med. Wischeropp, wird den Fall zum Gegenstand einer ausführlichen Dissertation machen, und es wäre uns daher sehr erwünscht, aus dem kompetenten Kreise der Schiffs- und Tropenärzte irgend welche Hinweise auf ähnliche Fälle der Literatur zu bekommen. Ich verweise im übrigen bezüglich der Details auf unsere spätere ausführliche Mitteilung.

Zunächst stelle ich Ihnen den Patienten im Bilde vor. Sie sehen einen ziemlich gut genährten 33jährigen Mann mittlerer Größe mit lebhaftem, aber etwas leidendem Ausdruck, dessen Gesicht durch eine Art fleckigen Ausschlages entstellt ist. Um den Mund herum liegt ein etwas starrer, maskenartiger Zug. Die spezialistische Untersuchung bestätigte, daß es sich hier um eine multiple Entstehung von Teleangiektasien handelt; auch an den Armen, Händen und Füßen finden sich spärlichere Gefäßerweiterungen gleicher Art.

Dieser auffallende Befund datiert nach den immer wiederholten bestimmten Angaben des Patienten, der von Beruf Kaufmann und Schriftsteller ist, seit einem schweren Schiffbruche im Jahre 1913 auf der Reise von Yokohama nach Honolulu. Das Schiff ging im Taifun zugrunde, und er selbst trieb, an einem Balken hängend, $4\frac{1}{2}$ Tage in der lauen Südsee, der Nässe und dem Sonnenbrand preisgegeben. Von Fischerbooten aufgegriffen, fuhr er mit einem Dampfer nach Yokohama, wo er drei Monate sehr elend und abgeschlagen im amerikanischen Spitale lag. Die roten Flecken schwanden aber auch mit der Erholung nicht. Patient war früher im ganzen besonders gesund und kräftig. Seit 1910 (also mit etwa 18 Jahren) machte er große Schiffsreisen nach Amerika, Asien und Afrika, erkrankte vorübergehend 1912 im belgischen Kongo an Tropika mit sehr hohen Fieberschwankungen und

behielt seitdem mit langsamer Erholung einen Milztumor und etwas verminderte Leistungsfähigkeit. Auch scheint häufiger Fieber bestanden zu haben.

Etwa $1/2$ Jahr nach dem erwähnten Schiffsunfall ging Patient erneut auf Reisen, nach Formosa, geriet in einen Sturm und mußte sich, wie die ganze Besatzung, acht Wochen von poliertem Reis ernähren, wodurch er eine schwere Beri-Beri mit Lähmungen der unteren Extremitäten und Herzschwäche, sowie Verdauungsstörungen erlitt. Auf diese Erkrankung bezieht der Patient eine

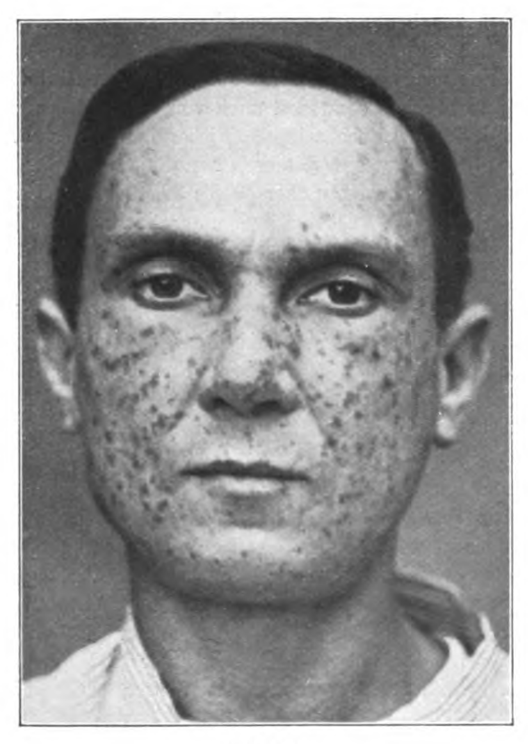


Abb. 61.

gleich darauf bemerkte eigentümliche Sprödigkeit und Trockenheit der Haut. Anästhetische Stellen an Hand und Fußgelenken traten auf, doch waren schon nach dem ersten Unfall herabgesetzte Empfindung und Taubheit vorhanden gewesen. Die roten Flecken im Gesicht wurden größer und traten nach den Angaben des Patienten erst jetzt an Händen und Füßen deutlich auf. $1/2$ Jahr später trat sehr störende Druckempfindlichkeit vieler Hautstellen hinzu, der Teil seiner Leiden, der heute den Patient am meisten in Behandlung zwingt. Patient bevorzugt seitdem trockene, warme Gegenden, da er sich dort wesentlich besser fühlt.

Die Temperaturschwankungen wurden seitdem chronisch bei ihm. In kalter Umgebung sinkt seine Temperatur, besonders in nüchternem Zustande,

auf Werte unter 35 bis zu 34°; ja bei Winterkälte noch tiefer (unter Meßbarkeit mit dem Fieberthermometer). Dabei werden die Hände fast gefühllos und kalt, weiß bis bläulich verfärbt. Ebenso die Füße. Nach Mahlzeiten oder in warmer Umgebung steigt die Temperatur sehr schnell um mehrere Grade und erreicht ein- oder mehrmals am Tage Werte von über 38°, zeitweise bis 39°, vereinzelt bis über 40°. Patient war wegen dieser anhaltenden Temperaturerhöhungen schon in sehr vielen amerikanischen und europäischen Krankenhäusern, worüber wir bisher wegen der Sommerferien keine Auskünfte trotz Anfragen erhalten konnten. Auch im Hamburger Tropeninstitut soll er nach seinen Angaben vorübergehend in Beobachtung gewesen sein. Trotz dieser dauernden hohen Fieberbewegung macht Patient nicht den Eindruck eines Infektionskranken; auch steht der andauernd leidliche Ernährungszustand in starkem Gegensatz zu den auch von uns und schon vorher in der II. Med. Klinik der Charité beobachteten Fieberkurve, die z. B. vom 17. 8. bis 10. 10. (55 Tage) bei absolut zuverlässiger, rektal kontrollierter Messung 48mal zwischen 38 und 39°, 5mal Werte über 39 bis 39,5° (53 Fiebertage über 38°!) und 8mal Werte unter 36°, 4mal Werte unter 35° spontan (außer den besonderen Versuchen) erreichte. (Typus des Fiebers s. Kurve 4, links.)

Die Hauterscheinungen sind von Spezialisten (Herrn Prof. Arndt u. a.) insgesamt als in den Symptomenkomplex der Sklerodermie gehörig bezeichnet worden, wozu Teleangiektasien, Pigmentierungen, stellenweise Hautverhärtungen, Raynaud-ähnliche Erscheinungen, maskenartiger Gesichtsausdruck passen würden, doch wird auch von Prof. Arndt die universelle Atrophie und die große Schmerzhaftigkeit der Haut als ungewöhnlich bezeichnet.

Außer diesen Krankheitssymptomen leidet Patient an zeitweise sehr hartnäckiger Opstipation, die selbst auf Mittel nicht weichen will und schon zum Verdacht eines Darmtumors früher Veranlassung gab, an starken Störungen der Herztätigkeit von ausgesprochener Verlangsamung bis zur starken Tachykardie und Extrasystolie nervöser Art, an allgemeiner Schwäche und Arbeitsunfähigkeit, die sich in letzter Zeit mehr herausbildete, an zeitweise sehr niedrigem Blutdruck unter 100 mm Riva-Rocci, an Depressionen, besonders bei regnerischem Wetter. Seine Mutter starb im Irrenhaus.

1920—23 litt Patient an Lungenspitzenkatarrh, der sich auch heute, anscheinend aber ausgeheilt, nachweisen läßt (fleckige Beschattung beider Spitzen bis zur zweiten Rippe, links zirrhotisch, rechts anscheinend einige kleine Herdbildungen). Tuberkelbazillen sollen früher positiv gewesen sein. Nach damaliger Behandlung Ausheilung, kein Husten, kein Auswurf.

Die Röntgenuntersuchung des Darmtraktus ergab im ganzen normale Formen, aber gemischt spastische und atonische Zustände.

Im Urin wurde zeitweise Diazo schwach positiv gefunden. Eiweiß und Nierensedimente, Zucker, Gallenfarbstoffe negativ. Zeitweise enthält der Urin zahlreiche Leukozyten (Go. im Jahre 1920).

Die Sehnen- und Pupillenreflexe bieten nichts Besonderes. Über besondere Prüfungen der Hautnerven werden wir später berichten. Kapillarmikroskopie ergab Gefäßneurose.

Das Blutbild ist nicht ganz normal:

Hb 96%, E. = 5 220 000, Ind. 0,87.

Leukozytenzahl meistens niedrige oder normale Werte. Blutplättchen vermindert, 125 280 absolut. Blutungszeit verlängert, 5 Minuten. Gerinnung regelrecht 5 Minuten. Resistenz zwischen 0,475 und 0,39, ein wenig kurze Resistenzbreite nach unten hin.

Hämogramm:

Zahl	Bas.	Eos.	Myel.	Jugendl.	Stabk.	Segmtk.	Ly.	Mon.	D. Trpf.
5500	—	8	—	—	10	50	25	7	D. + ½
						Geringe Anisozytose			B P (+)

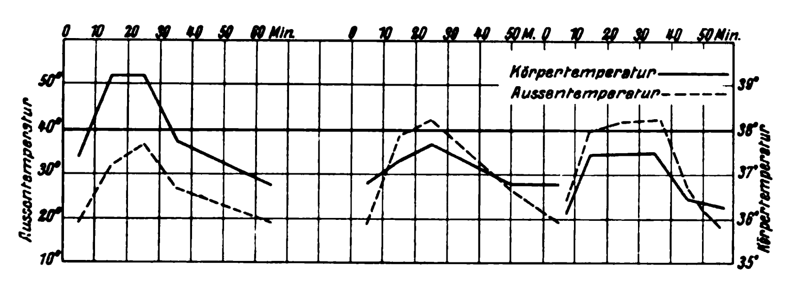
Blutzucker: 0,0841%.

Parasiten: Dauernd negativ.

Milz: So eben palpabel.

Senkungsgeschwindigkeit d. E. vermehrt: 16,5 mm in der Stunde.

Fassen wir diese hier im Auszuge mitgeteilten Befunde zusammen, so liegt zweifellos zunächst der Verdacht einer Infektion vor, der sich auch heute nicht ganz ausschließen läßt. Dafür sprechen die Lungenbefunde, die vermehrte Senkung, die leichte Kernverschiebung, das Fieber.



Kurve 3. Links Patient; rechts Kontrollperson. Anstieg der Körpertemperatur (Gradbezeichnung rechts), im Vergleich zur Außentemperatur (Gradbezeichnung links).

Malaria ist ganz unwahrscheinlich; Chininkuren hatten keine Wirkung. Tuberkulose ist dagegen vielleicht noch aktiv vorhanden.

Dennoch ist es sehr schwer denkbar, ein 12 Jahre dauerndes, fast tägliches hohes Fieber mit diesen Schwankungsbreiten durch Tuberkulose erklären zu wollen.

Für eine ganz besondere Symptomatik sprechen die zahlreichen kleineren Veränderungen, die man unter dem Namen einer schweren Störung des vegetativen Nervensystems zusammenfassen kann.

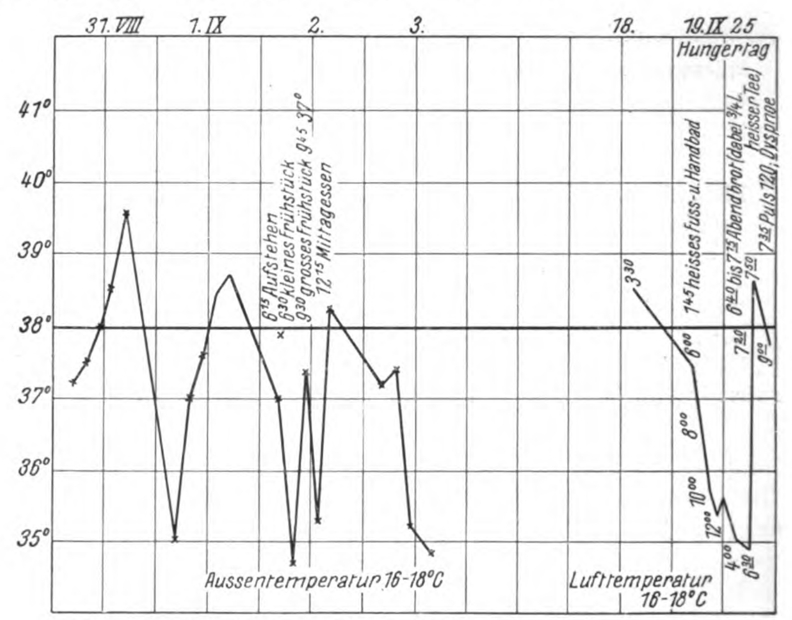
Wir haben nun zunächst unsere besondere Aufmerksamkeit auf die seltsamen Temperaturen gerichtet und bisher festgestellt:

1. Der Patient kühlt sich im Zimmer sitzend bei 16—18° C auf 34,85° ab, wobei er friert und abgestorbene Hände und Füße bekommt.

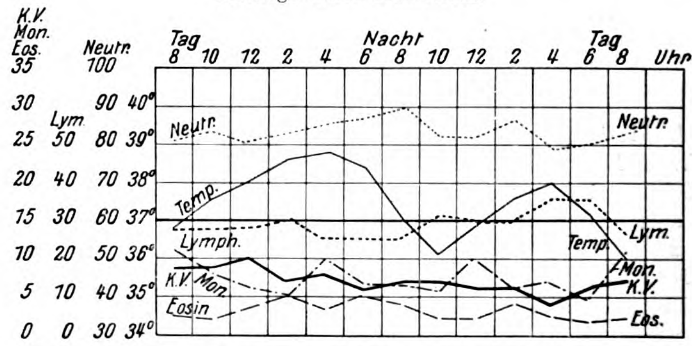
2. Der Patient läßt sich nüchtern und in der Ruhe bei einer Vortemperatur von 37,4° (Zimmer 19°) durch Heißluftbad von 32° in 10 Minuten auf 39,2° erwärmen und hält die Temperatur bei Luftwärme von 37° 20 Minuten. In ein Wasserbad von 27° überführt, sinkt die Temperatur nach

10 Minuten auf 37,8°, bei 19° Wassertemperatur in 30 Minuten nicht unter 36,8°.

Kontrollversuche ergaben selbst unter stärkerer Erwärmung nur ganz geringgradige Schwankungen bei Gesunden (Kurve 3).



Kurve 4. Ausschnitt aus Temperaturkurve mit Hungerversuchen. Anstiege durch Mahlzeiten.



Kurve 5. Biologische Leukozytenkurve, zweistündlich festgelegt. (Hämogrammverfahren) und Temperaturanstiege ohne Einwirkung.

3. Durch Hungern erreicht der Patient stets ganz tiefe Temperaturen. z. B. von 6 Uhr morgens bei 37,5° bis 6 Uhr abends Abfall auf 34,9° (Kurve 4).

4. Durch Mahlzeiten steigt die Temperatur rapid, z. B. im Versuch unter Punkt 3 nach Abendmahlzeit 6 Uhr 30 Minuten von 34,9 bis 37,5° in 50 Minuten und bis 38,5° in weiteren 30 Minuten (Kurve 4).

Während solcher Temperaturschwankungen bleibt die Leukozytenkurve unberührt. Eine Tagesleukozytose läuft nicht parallel; die Differentialverhältnisse bleiben unberührt (Kurve 5). Die Pulskurve leidet unter den spontanen Tachykardien ohne erkennbaren Zusammenhang und folgt im allgemeinen nicht den Temperaturanstiegen. Die Atmung zeigt dagegen Beschleunigung während der Temperaturanstiege.

Stoffwechseluntersuchungen ergaben sehr schwankende Werte, die noch bearbeitet werden.

Der Leukowidal (Leukozytenzählung in kurzen Intervallen nach Mahlzeit) fiel negativ aus; kein Absturz, sondern leichte Steigung. Die dynamische Wirkung einer Mahlzeit im Stoffwechselversuch blieb hinter dem normalen Umsatz zurück (14% statt 20—30%).

Zusammenfassung.

Nach unserer bisherigen Erklärung liegt eine, den sonstigen schweren Störungen der vegetativen Haut- und Gefäßnerven irgendwie parallele Störung der Wärmeregulierung vor, die man am einfachsten als herabgesetzte Empfindlichkeit des Wärmeregulierungsapparates oder mangelhafte Reaktion seines Erfolgsapparates deuten kann. Der Patient reagiert auf äußere und innere Einflüsse (hierzu vielleicht auch Reste infektiöser Prozesse) abnorm stark nach unten und nach oben, weil erst eine erheblich höhere Beanspruchung des Wärmeregulierungsapparates notwendig ist, um diesen zur Reaktion zu bringen. Deswegen hält Patient erst bei 39,2° im Heißluftversuch die Temperatur konstant und sinkt im Hungerzustand ohne genügende Abwehr bis zu 35° und tiefer. Mahlzeiten ergeben starke Temperaturerhöhung, weil die trotz vermindertem Umsatzes starke Energiezufuhr ohne genügende Regulierung die Körperwärme auf „Fiebergrade" steigen läßt.

Wir sind geneigt, die Störung der Wärmeregulierung mit den anderen Erscheinungen auf die beim Schiffbruch erlittenen ungewöhnlichen Belastungen des vegetativen Systems zurückzuführen.

Diskussion.

Paul Schmidt fragt an, auf welche Weise die Möglichkeit einer infizierten Sepsis, etwa oraler Sepsis, ausgeschlossen wurde. Bekanntlich lassen die gewöhnlichen Blutagarplatten bei vielen Fällen von Sepsis völlig im Stich, auch Blutbouillon. Wir haben neuerdings mit Streptokokkenanreicherungen in Eierbouillon aus Urin die besten Erfahrungen gemacht in Fällen, wo Blutagar und Blutbouillon im Stiche ließen.

Vielleicht sagt uns Herr Kollege Schilling noch einiges über das Verhalten der Niere bei seinem Falle.

Martini fragt nach dem Verhalten von Puls und Atmung.

Victor Schilling (Schlußwort): Die freundlichen Anregungen des Herrn P. Schmidt werden wir gern bei der weiteren Analyse des Falles befolgen[1]). Immerhin würde auch die Tatsache einer 12 Jahre langen Infektion mit Fieber bis zu 40° täglich uns vor neue Rätsel stellen. Unsere bisherigen Untersuchungen waren negativ. Herr Martini wird die gewünschten Angaben in unserer Publikation[2]) berücksichtigt finden.

Demonstration des „Subaqualen Darmbades" am aufgebauten Modell und mit Lichtbildern.

Von

Dr. C. B. **Huppenbauer,** Tübingen.

Die im Tropengenesungsheim Tübingen wesentlich umgebaute und verbesserte Enterokleanormethode von Brosch hat sich uns und vielen anderen als ausgezeichnete Bereicherung in erster Linie der Dickdarmtherapie erwiesen, ganz besonders auch in der Behandlung der Colitis mucosa und anderer Folgezustände der Ruhr.

Apparate stehen gegenwärtig in Tübingen 7, in Eppendorf, Bad Elster und Lausanne je 1, in Nordamerika 12.

Eine Gebrauchsanweisung ist vom Tropengenesungsheim Tübingen zu beziehen. Der Vertrieb erfolgt durch die Mediz. Darmbad-Apparate-G.m.b.H. in Pforzheim, Schwarzwaldstraße 7.

Neuere Arbeiten darüber siehe:

Huppenbauer, dieses Archiv, 1925, H. 2, S. 54.
Müller, Otfried, M. m. W., 1925, Nr. 16.
Gänssle, M. m. W., 1925, Nr. 21, S. 352.

---

[1]) Korrekturanmerkung: Die nach dem Verfahren P. Schmidts unternommenen Züchtungsversuche sind negativ geblieben.

[2]) Die vollständige Arbeit erscheint erst nach Abschluß der Versuche an anderer Stelle.

Die parasitologische Di
der menschlichen F

Von

Dr. S. L. Brug

Direktor des Zentral-Militärlaboratoriums Batavia

Ins Deutsche übersetzt und neu herausgegeben von

Dr. G. H. Klövekorn

Assistent am Institut für Hygiene und Bakteriologie der Universitä

64 Seiten mit 43 Abbildungen auf 8 Tafeln. 1926

Kart. Rm. 4.80

Das Buch stellt einen kurzgefaßten, für die Praxis bestimmten Leitfad der die parasitierenden Darmprotozoen, sowie die Würmer, die beim Mensch kommen, auf Grund eigener reicher Erfahrung behandelt. Ein derartiges Wer bei Klinikern und Praktikern. Die Übertragung ins Deutsche wird daher begrüßt

---

Malaria
und Schwarzwasserfieber

Von

Prof. Dr. Hans Ziemann, Berlin-Charlottenburg

Generalarzt a. D.

3. Auflage

XIV, 592 Seiten mit 152 Abbildungen im Text und 7 farbigen Tafeln.

Rm. 36.—, geb. Rm. 40.—

(Bildet Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgegeben von Prof. Dr. Carl Mense, Kassel. 3. Auflage, Band III)

Münchner medizinische Wochenschrift: Die reichen eigenen Erfahrung Forschungen, an deren Stamm sich die Beobachtungen anderer emporranken, vorgeführt in meisterhaft übersichtlicher Architektonik, erschöpfender Gründl klarer, lebensfrischer Darstellung, die schwierige Erörterungen durch trefflic gleichsbilder verständlich macht. Dazu kommt ein vorzügliches Abbildungsmat Die Therapie hat für den Praktiker und den Patienten unschätzbaren Wert.

Prof. Justi

VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH IN LEI

Leipzig Grimme & Trömel

BEIHEFTE
ZUM
ARCHIV
FÜR SCHIFFS- UND TROPEN-HYGIENE
PATHOLOGIE UND THERAPIE
EXOTISCHER KRANKHEITEN

BAND 30
NR. 2

ZUR THERAPIE DER LEPRA

VON

PROF. DR. FR. ENGEL-BEY
GEHEIMEM SANITÄTSRAT





1 9 2 6

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

Die Beihefte erscheinen in zwangloser Folge. Jedes Heft wird einzeln berechnet. Durch alle Buchhandlungen, sowie direkt von der Verlagsbuchhandlung zu beziehen.

BEIHEFTE
ZUM
ARCHIV
FÜR SCHIFFS- UND TROPEN-HYGIENE PATHOLOGIE UND THERAPIE EXOTISCHER KRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON

C. MENSE

BAND 30

UNTER MITWIRKUNG
DES INSTITUTS FÜR SCHIFFS- UND TROPENKRANKHEITEN
ZU HAMBURG

HERAUSGEGEBEN VON
PROF. DR. C. MENSE, CASSEL; OBERMEDIZINALRAT PROF. DR. B. NOCHT, HAMBURG; PROF. DR. A. PLEHN, BERLIN; GEH. OBERMEDIZINALRAT PROF. DR. E. STEUDEL, BERLIN; GENERALSTABSARZT DER MARINE DR. W. UTHEMANN, BERLIN

SCHRIFTLEITUNG:
PROF. DR. F. FÜLLEBORN, PROF. DR. M. MAYER,
PROF. DR. P. MÜHLENS,
HAMBURG

1926

BEIHEFT 2



1926

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

ZUR THERAPIE DER LEPRA

VON

PROF. DR. FR. ENGEL-BEY
GEHEIMEM SANITÄTSRAT



1 9 2 6

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

DRUCK VON GRIMME & TRÖMEL IN LEIPZIG.

Einleitung.

Die Mitteilung, die ich nach zweijährigen Versuchen auf der 2. Internat. Lepra-Konferenz in Bergen 1909 mit Vorführung von Projektionsbildern über die höchst bemerkenswerten Erfolge machte, die ich in Kairo bei 44 Patienten mit Antileprol erreicht hatte, das die Farbwerke vormals Friedrich Bayer & Co. auf meine wiederholte Anregung hin 1907 hatten fertigstellen können, war, wie Lie auf dem 3. Internationalen Lepra-Kongreß in Straßburg 1923 bemerkte, fast unbeachtet geblieben. Es mag dies zum Teil, wie Lie meint, daran gelegen haben, daß ich das Antileprol bei den äußerst schwierigen Verhältnissen der mir vom Wakfs Ministerium eingerichteten Poliklinik und den primitiven Einrichtungen derselben bei den sich besonders anfänglich recht unregelmäßig einstellenden Kranken nicht injizierte, sondern nur innerlich gab. Der Hauptgrund wird aber wohl der gewesen sein, daß damals die von Deyke eingeführte und als spezifische und sehr erfolgreiche, mit großem Nachdruck empfohlene Nastininjektionskur das größte Aufsehen hervorgerufen hatte und noch im Mittelpunkt des Interesses der Leprologen stand.

Dennoch wurden nicht lange darauf, vielleicht infolge meiner weiteren Berichte[1]), sowie wohl auch, weil das Nastin nicht hielt, was es versprochen hatte, in einer größeren Anzahl von Leproserien Versuche mit Antileprol angestellt. Durch den bald einsetzenden Weltkrieg, der Deutschland fast ein Dezennium von der Außenwelt, speziell auch der wissenschaftlichen, abschnitt, verschwand das Antileprol wieder gänzlich von der Bildfläche, so sehr, daß zunächst auch die Erinnerung an dasselbe ganz verloren gegangen zu sein schien. Die Tatsache jedoch, daß in dem alten indischen

[1]) 1910 ein solcher in den Unnaschen Monatsheften für prakt. Derm. (1), 1910 in der „Lepra“, 1911 in der in der Therap. Med. New York erschienenen Übersetzung meines Vortrages in Bergen und 1911 eines Artikels in dem Neisserschen Archiv f. Dermatologie u. Syph. (2), in welch letzterem ich von den Erfolgen des Antileprols bei Nervenlepra Mitteilung machte.

Volksmittel, dem Chaulmoograöl, unleugbar etwas steckt, was auf die Lepra einen heilenden Einfluß hat, der durch die Erfolge des Antileprol hell beleuchtet worden war, hatte, wenn auch im Unterbewußtsein, wenn ich so sagen darf, das Interesse der Leprologen so lebhaft angeregt, daß sich eine Reihe von Ärzten und Chemikern in den verschiedensten Ländern der Erde an das genauere Studium des Chaulmoograöls, besonders nach der Kriegszeit, heranmachte und sein Herkommen, seine Zusammensetzung, die Art und Ursache seiner Wirkung auf die Lepra einer eingehenden Prüfung unterzogen. Das Resultat war einmal das Auftauchen ähnlicher Präparate in Indien, sodann besonders die Neuentdeckung des Antileprols, der Äthylester des Chaulmoograöls in Hawai, und die Veröffentlichungen über ihre hervorragende Wirkung auf die Lepra, das nun als Äthyl-Ester „Dean" überall bekannt und gerühmt wurde[1]).

Ehe ich in die Besprechung der Versuche und Arbeiten eintrete, durch die sich dann in der relativ sehr kurzen Zeit von kaum 10 Jahren die Derivate des Chaulmoograöls in allen großen Leproserien Eingang verschafft und mit einigen geringfügigen Kombinationen in der Therapie der Lepra den ersten Rang erobert haben, wie dies aus allen Publikationen, besonders auch aus den Verhandlungen des 3. I. L. K. in Straßburg 1923 hervorgeht, möchte ich kurz einige Worte über die anderen, früher und z. T. jetzt noch benutzten Medikamente vorausgehen lassen.

Die große Zahl der gegen die Lepra angepriesenen Mittel ließ immer darauf schließen, daß sie im Grunde unwirksam seien, und im Hinblick auf diese große Verschiedenheit, den Wechsel der Erscheinungsformen der Lepra, ihre außerordentlich lange Dauer und die so oft beobachteten Remissionen, ja in allerdings recht seltenen Fällen konstatierten Selbstheilungen wurde noch

---

[1]) Wie sehr nach dem Kriege das Interesse an der Lepra wieder allgemein stieg, geht auch daraus hervor, daß 1920 und wiederholt in Kalkutta, 1922 ein amerikanischer Lepra-Kongreß in Rio, 1923 ein von Frankreich ins Leben gerufener Internationaler Lepra-Kongreß in Straßburg (ohne Deutsche), 1924 eine internationale Konferenz „Über Gesundheitsprobleme im tropischen Amerika" in Kingston, Jamaika, auf Einladung des Med. Departm. Unit. Fruit Comp., auf der auch die Lepratherapie von Rogers abgehandelt wurde, abgehalten worden sind. Die Sanitätsabteilung des Völkerbundes hat zwar die Wiederausgabe der internationalen Zeitschrift „Lepra", um die die Straßburger Konferenz ersuchte, abgelehnt. Die katholische Gesellschaft Pro Leprosi hat jedoch eine Hilfsaktion für Leprakranke unter dem Vorsitz von Professor Vincenzo d'Amato in Rom gegründet und die Herausgabe einer Zeitschrift „Caritas Scientia" beschlossen.

am Ende des letzten Jahrhunderts bekanntlich das Urteil Hansens ziemlich allgemein als Axiom angenommen: daß die Lepra wohl von selbst heilen könne, aber durch Medikamente nicht beeinflußbar sei, und ich fand auf der Hygiene-Konferenz in Berlin noch wenig Glauben damit, daß — nach meinen Erfahrungen mit dem Chaulmoograöl — der Satz von der Unheilbarkeit der Lepra, gegen den auch besonders Unna ankämpfte, nicht aufrecht erhalten werden könne.

Es waren in älteren Zeiten vor allem die stark wirkenden Metalle und Metalloide: Quecksilber, Jod und Arsen, die gegen die Lepra angepriesen wurden. Vor allem das Quecksilbersublimat, das (nach Ehlers) schon 1230 durch Gilbertus Angelicus, später durch Paracelsus, schließlich besonders in Island durch Pietursson und noch 1896 von Radcliff Crocker u. a. empfohlen wurde, spielt noch immer eine gewisse Rolle als Kalomel und Cyanure de Mercure usw. Auch Jod und Arsen werden in den neuesten Zeiten wieder und wieder in verschiedenen Formen benutzt, als Jodoform, Europhen, Äthyljodid (als Inhalation), Jodon, Arrhénal, Atoxyl u. a., weiter Strychnin und, was gleichfalls auch jetzt noch teilweise benutzt wird, Guajakol u. a. — Unna stellte bekanntlich die äußere Behandlung in den Vordergrund, er schnitt die Knoten mit dem Messer ab und wandte besonders Ichthyol, Pyrgallol, Salizylsäure an: es wurde kauterisiert, Karbolsäure, Salzsäure, Kal. caustic., Trichloressigsäure, Mineral-, heiße Japanische Bäder und anderes lokal benutzt; später auch Chaulmoograöl.

Gegen die immer wieder auftauchenden Anpreisungen der Quecksilberpräparate bei Lepra, die wohl in der Hauptsache von Verkennungen und Verwechslungen mit Syphilis herrühren, die ja leider immer wieder vorkommen, glaube ich einen Bericht von Glück-Sarajewo von 1900 in der „Lepra" kurz anführen zu sollen. Glück versuchte nach dem günstigen Bericht von Ehlers die Sublimatinjektionen bei acht Patienten mit eklatantem Mißerfolg. Nach wenigen Injektionen setzte bei drei Patienten eine sehr schwere, wochenlang dauernde Stomatitis ein; ein vierter bekam nach der dritten Injektion blutige, fieberhafte Diarrhöen, und bei den vier anderen zeigte sich nach einmonatlicher Behandlung mit im ganzen 0,25 Sublimat keine Spur einer Verbesserung, sondern Verschlechterung.

Seit der Darstellung des Tuberkulin Koch wurde dies zur Diagnose und als Heilmittel gebraucht, später nach der Darstellung der Sera und Vaccine das Pferdeserum von Carasquilla, das Leprolin Rost, die Vaccine von Clegg u. a. angeblich von Leprabazillenkulturen. Von diesen wies Walker nach, daß sie nicht von Smegmabazillen zu unterscheiden seien, und während man in Honolulu „negative Erfolge" damit erzielte, konstatierte Rutherford nach 20 sorgfältig verfolgten Fällen, daß der Schaden, den ihre Anwendung brächte, größer sei als der Nutzen. Später wurden die Vaccineinjektionen, die Sommer in Buenos Aires schon früher geprüft und abgelehnt hatte, von Kraus in Rio (3) wieder aufgenommen, ebenso von Schroeder. Andere benutzten von ausgeschnittenen Lepraknoten bereitete Emulsion, und Sir Norman Walker (4) berichtete über günstige Erfolge mit derselben bei einer Dame, bei der er die Chaulmoograjodinjektionen nach Rogers wegen der heftigen Schmerzen habe aufgeben müssen. Auch von anderen wird solche Emulsion gelegentlich benutzt.

Das definitive Urteil über das Deykesche Nastin lautete bald sehr abweisend. Wiese und Minett kamen 1912 nach vierjähriger Beobachtung an 244 Patienten in Britisch-Guinea, bei denen Deyke die Behandlung selbst eingeleitet hatte, zu dem Resultat, daß es wohl in den ersten 6 Monaten der Behandlung leicht temporäre Wirkung zeige (nur bei 3½% waren anfänglich die Knoten erweicht und resorbiert), im übrigen aber die Krankheit ihren natürlichen Verlauf weitergehe, die (temporäre) Wirkung, wie sie Deykes Tabellen für die Besserung angaben, jedoch, wie Minett nachwies, durch Injektionen von Benzylchlorid genau wie durch Nastin hervorgebracht würden.

In neuerer Zeit glaubt Paldrock (Estland) wieder durch rein äußere Behandlung die Lepra zu heilen, und zwar durch Zerstörung der Knoten mit Kohlensäureschnee, die von Weyson in Hawai bereits versucht war. Jeanselme und Marchoux sprachen sich aber auf dem 3. I. L. K. darüber dahin aus, daß dies nur eine Hilfsbehandlung sei, wie die anderen äußerlichen Mittel auch, wie Röntgen-, elektrische, Radium-, Helio-Therapie usw. (wie ich selbst, und auch wohl andere, den Kohlensäureschnee schon vor dem Kriege besonders bei durch ihren Sitz lästigen oder sonst sehr auffälligen Knoten gelegentlich mit Erfolg neben der allgemeinen Behandlung benutzte).

Weiterhin wurden dann Thymol, Hetol, Eukalyptol, Gomenol, Resorzin, Geodyl, Phosphanin und verschiedene seltene Erden[1]) wie auch Goldpräparate (Feldt, Die Goldbehandlung der Tuberkulose und Lepra, 1923) zur Injektion allein, und zum Teil mit Chaulmoograöl gemischt, versucht und werden zum Teil noch benutzt, besonders von den Franzosen. Seit der Behandlung der Syphilis mit den neuen Arsenpräparaten werden das Arrhénal-Atoxyl Poulinc 189, Néotropol und eine Reihe anderer; seitdem die Bismutpräparate gegen Syphilis aufgekommen sind, auch diese gegen Lepra versucht. „Was gegen Tuberkulose und Syphilis[2]) hilft, kann ja vielleicht auch bei der Lepra helfen?!"

---

[1]) Besonders Cerium, von dem Noël jedoch keinen Erfolg sah (5).

[2]) Wenn oft und mit Recht betont wird, daß man sich bei der Behandlung der Lepra davor hüten müsse, das Vorhandensein anderer Krankheiten, vor allem der Syphilis, zu übersehen, so scheint es umgekehrt nötig, auch davor zu warnen, daß man bei selbst zugegebener früherer syphilitischer Infektion und positivem Wassermann, der ja bei Lepra vorkommt, die Lepra verkennt und gleich ohne weiteres starke Arsen- bzw. Salvarsankuren vornimmt. Daß man in der Tat vor solchen diagnostischen Fehlschlüssen und Fehltherapie auf der Hut sein muß, geht aus folgendem, in vielfacher Hinsicht sehr interessantem, von Unna und Plaut (8) publiziertem Falle hervor. Ich gebe hier kurz folgende Daten aus der Krankengeschichte wieder: Bei einem Seemann, der sich 1892 syphilitisch infiziert und einige Schmierkuren durchgemacht hatte, dann, nachdem er lange im Malaiischen Archipel gewesen, nach Deutschland zurückkehrte, traten 1909 bereits deutlich lepröse Erscheinungen auf — Anästhesien und Geschwüre mit Mutilationen an den Zehen. Von 1910 an wurde er wiederholt in einem großen Hamburger Krankenhaus mit Salvarsankuren behandelt wegen Geschwüren an Füßen und Zehen, Erfrierung derselben und Verbrennungen u. a., wobei sich zum Teil Knochen von selbst ausstießen, zum Teil operativ

Wenn es aber den Leprakenner schon sonderbar anmutet, daß, trotzdem sich nun seit einer Reihe von Jahren die Chaulmoograölpräparate nach den Mitteilungen der meisten großen Leproserien als zuverlässig erwiesen haben, immer wieder aus der Rumpelkammer längst abgedankter Medikamente dies und jenes wieder hervorgesucht und neu verbrämt nach ephemären scheinbaren Erfolgen angepriesen wird, so kann man es nur aufs schärfste verurteilen, wenn Ärzte in einer Weise mit Medikamenten herumprobieren, die im krassen Gegensatz zu dem obersten Leitsatz jeder Therapie, dem „Nihil nocere", stehen. Nicht nur, daß sie die heftigsten Reaktionen, Schmerzen und schwerste Zustände aller Art hervorrufen, sondern die Patienten, die sich ihnen freiwillig oder gezwungen anvertrauen, oft an den Rand des Grabes bringen, ohne ihnen dabei irgend welchen positiven Nutzen zu bringen. Dies ist z. B. bei dem von Dr. Hasson-Alexandrien gerühmten Eparseno Pomerel 132 der Fall, trotzdem Jeanselme schon 1911 die vollständige Unwirksamkeit ähnlicher Arsenpräparate nachgewiesen hat. Derselbe hat sich dann auch auf das allerbestimmteste auf dem 3. I. L. K. wieder gegen das Mittel ausgesprochen. Ebenfalls hat Marchoux nach dessen monatelanger Anwendung — bis zur Intoxikation — von den berichteten Erfolgen nichts gesehen. Phipps (6) berichtet über schwere Intoxikation mit akuter Purpura und schwerer Hämatemesis (ohne Erfolg auf die Lepra). Delamare (7) konstatierte bei einer Knotenlepra keine Resorption der Leprome nach den Reaktionen einer zweimonatigen Behandlung (aber 10 kg Gewichtsverlust!).

Dasselbe gilt von den intramusk. u. intraven. Inj. von Antimon, von dem nur der Einfluß auf die schnelle Verheilung äußerer Wunden und Geschwüre angegeben wird, die wir jedoch auf andere unschädliche Weise erreichen können. Rodriguez und Eubanas, ebenso Hasseltine und Gounan wie Harper erklären, daß sie keinerlei therapeutische Erfolge mit diesem Mittel erzielt haben und daß dasselbe immer nur mit der allergrößten Vorsicht zu benutzen sei. Es ruft eventuell sehr schwere Diarrhöen hervor, schädigt die Nieren und wirkt bei bestehender Tuberkulose direkt nachteilig[1]).

---

entfernt wurden, ohne daß er irgend welche Schmerzempfindung hatte, trotzdem keinerlei Narkose noch Lokalanästhesie gemacht wurde. Erst 1913, nach der dritten Aufnahme im Krankenhaus, wurde Lepra erkannt; es wurden anfänglich starke Nastinkuren und Jodkali angewandt, worauf eitrige Kniegelenksentzündung und akute hämorrhag. Nephritis mit Gesichtsödem u. a. auftraten. 1914 wurde Patient in die Unnasche Klinik aufgenommen und dort mit Chaumoograöl innerlich, später auch mit Injektionen behandelt, unter gleichzeitiger lokaler Behandlung der schweren Nasen- und anderer Symptome (lange Zeit war kein Chaulmoograöl erhältlich!). 1919 wurde Patient wegen anscheinender Heilung in ein Versorgungshaus überführt. Bazillen wurden nicht mehr gefunden und bis zu seinem Tode im September 1921 auch keine neuen leprösen Erscheinungen beobachtet. (Siehe weiter unten Notizen aus dem Sektionsbericht.)

[1]) In einem Fall von Jaw soll dasselbe keine Nierenreizung verursacht, sondern in zwei Monaten eine merkliche Besserung bewirkt haben. Bei Bilharziosis wird es bekanntlich neuerdings mit Erfolg gegeben.

Indem ich andere Medikamente, die, wie auch viele der bereits angeführten, viel zu wenig und kurz angewendet sind, um überhaupt als Heilmittel genannt zu werden, wie z. B. die Schwefel- und Xylolinjektionen, übergehe, möchte ich nur noch zwei ungewöhnliche Kuren kurz anführen.

Einmal berichtet Vigne auf dem 3. I. L. K.[1]) wieder darüber, daß in Brasilien das Gift der Klapperschlange im Volk als heilsam gegen Lepra gepriesen wird [was Lewin schon 1900 mitteilte (9)]. Die Schlangen sollen aber schwer an Lepröse herangehen (?), welche übrigens keineswegs gegen ihren Biß gefeit sind. Die Leprösen sollen die verschieden bereiteten Organe der Schlange (außer dem Kopf und Giftdrüsen) als Heilmittel verzehren. Es gibt dort gewisse „Curatores", die sich mit solcher Art Kuren abgeben. — Auch hat gleichfalls schon 1900 Ad. Marcondes de Muro (S. Paulo) das Schlangengift auf Watte aufgefangen und in Glyzerin und Wasser verdünnt zu Injektionen benutzt und glaubte, daß es heilsam sei. (Spätere Nachrichten darüber fehlen.) — Sodann sollen, ähnlich wie Baunscheidt dies gegen Rheumatismus empfahl, nach Mme. Phisalix, Bienenstiche in Gebrauch und wirksam gegen Lepra sein, von denen den Kranken nach und nach allerdings Tausende beigebracht werden müssen! (3. I. L. K.) Boinet stellte 2 so gebesserte Fälle vor[2]).

Wenn ich mich jetzt den inzwischen erschienenen Arbeiten über das Chaulmoograöl und seiner Derivate zuwende, so muß ich vorausschicken, daß es mir nicht möglich ist, sie etwa in chronologischer Folge und auch nur annähernd alle zu besprechen, ja nur anzuführen. Abgesehen von der Fülle und der Zerstreutheit des Materials, was aus allen Ländern der Erde stammt, ist es auch heute noch sehr schwer, ja z. T. unmöglich, sich dasselbe zu verschaffen, und man stößt in den medizinischen und großen Staatsbibliotheken immer wieder auf große Lücken in der hauptsächlich in Frage kommenden ausländischen Literatur, dadurch, daß Deutschland so lange Jahre gänzlich von ihnen abgeschnitten war. Die Durchsicht der Publikationen und Referate, die es mir bis heute zu verschaffen möglich war, ergibt aber, daß ein näheres Eingehen auf alle Veröffentlichungen, die in der langen Reihe von Jahren erfolgten, in denen die allmähliche Entwicklung der Studien über die Derivate des Chaulmoograöls in den verschiedenen Zentren der Weltteile niedergelegt ist, sich in der Tat erübrigt. Denn wenn auch Einzelheiten und manch wichtige Details über die Herkunft, die Zusammensetzung des Öls, die eigentlich wirk-

---

[1]) 3. I. L. K. = Dritter Internat. Lepra-Kongreß und bezieht sich auf den offiziellen, von Marchoux redigierten französischen Bericht. Die eingeklammerten fortlaufenden Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schluß.

[2]) Mars. Médical, Nr. 60, S. 24.

samen Bestandteile und die Resultate der Anwendung, die bald von hier, bald von dort publiziert sind, wohl von Interesse wären, so laufen die Berichte schließlich doch so ziemlich in einem Punkt zusammen und darauf hinaus, daß sie die große Bedeutung des Chaulmoograöls für die Therapie der Lepra — speziell seiner Derivate: der Äthyl-Ester desselben, des „Antileprols" — im wesentlichen durchaus bestätigen.

Schon 1904—05 hatten Power mit Gornall und Barrowcliff bei der Untersuchung über die Konstitution des Chaulmoograöls zwei neue ungesättigte Fettsäuren in demselben entdeckt: die Chaulmoogra- und die Hydnokarpussäure, die sich dadurch von den anderen Fettsäuren unterscheiden, daß sie die Polarisationsebene stark rechts drehen. Diese Entdeckung hatte zunächst für die Therapie der Lepra keine Bedeutung. Die weitere pharmakologisch-chemische Untersuchung des Chaulmoograöls und die Reinigung derselben resp. Trennung ihrer wirksamen Bestandteile von den übelriechenden und schädlichen, z. T. giftigen Komponenten des Rohöls war aber nicht nur für die Leprabehandlung eine dringende Notwendigkeit. Es waren bei der Verwendung des Chaulmoograöls des Handels für die Margarinebereitung gelegentlich schwere Vergiftungen beobachtet und die weitere pharmakologisch-chemische Untersuchung desselben auch deshalb eine Notwendigkeit geworden und führten dieselbe, wie Bieling angibt, zur Auffindung einer Reihe hochgiftiger Substanzen (10) nach Toms Müller, Koch u. a. (11). Harper (Fidschiinseln) sowie auch Stévenel fanden im Rohöl ein giftiges Alkaloid, welches Eidechsen sofort tötete, für Warmblüter aber wenig toxisch ist[1]).

In Hawai wurde damals und noch längere Zeit die Lepra mit dem rohen Chaulmoograöl, dann mit Zusatz von Kampheröl-Resorzin nach Heisers Formel 60:60:4, später mit Kampfer-Guajakol 500:500:10 behandelt; die innere Darreichung des rohen Öles auch in Kapseln hatte aber die bekannten Nachteile auf die Verdauungsorgane, und die Injektionen waren recht schmerzhaft, bildeten Depots, die nur z. T. sehr langsam resorbiert wurden, usw. Da jedoch die Wirkung des Öles auf die Lepra unverkennbar war, wandten sich die Ärzte der Leprastation, speziell Dr. Hollmann, zu der Zeit Arzt an der Leprastation in Hawai [es scheint in Unkenntnis meines Vortrags in Bergen[2]) über das schon längere Zeit von Bayer & Co. hergestellte Äthyl-Ester], an die Chemiker der Universität Honolulu, Professor Dean und Dr. Wrenshall. Diese bestätigten die Befunde von Power, indem sie durch mehrjährige wiederholte Untersuchungen, zunächst durch fraktionierte Destillation, später durch systematische Kristallisation, die genannten Fettsäuren isolierten und in möglichst reinem Zustande, und weiterhin eine Reihe Äthyl-Ester derselben darstellten (ihre

[1]) Harper glaubte darin das eigentliche therapeutische Prinzip des Chaulmoograöls gefunden zu haben. Andererseits meint er auch, daß dies Alkaloid vielleicht die Ursache der störenden Begleiterscheinungen der Injektionen sein möge.

[2]) Der damalige Direktor des Lepra-Instituts in Hawai. Mc Donald vom Kalihi-Hospital, war jedoch in Bergen bei der Konferenz anwesend.

erste Publikation scheint erst 1920 erfolgt zu sein). Später erhielten sie bei Verwendung großer Mengen Öl nach dem Entfernen der beim Stehen sich absetzenden festen Säuren noch eine Mischung von Chaulmoogra- und einer ähnlichen Säure, „M-Säure" von ihnen genannt. Schließlich stellten sie noch durch katalytische Reduktion aus der Chaulmoograsäure die Dihydro-Chaulmoograsäure, und die Ester der „M"- und der letzteren -Säure dar. Alle diese Säuren resp. Ester wurden nun nach und nach einzeln und in Mischung auf ihre Wirkung bei der Lepra geprüft, wobei sich herausstellte, daß die „M"- und die Dihydro-Säure nicht so gute Resultate gaben, wenn auch die letztere weniger reizte, während die „M"-Säure zwar gut wirkt, aber stärker reizte. Schließlich konstatierte man, daß die gemischten Äthyl-Ester der vereint benutzten Säuren bessere Resultate erzielten als die einzelnen Ester der isolierten reinen Säuren, deren Darstellung sehr umständlich, zeitraubend und kostbar ist, und die darauf, nach über zweijährigen Versuchen, 1924 ganz aufgegeben wurden. Inzwischen hatte Sudhamy Ghosch (Ind. J. Med. Res., 1916, 4; id. 1920, S. 211) in Kalkutta nach fraktionierter Darstellung der Fettsäuren des Chaulmoograöles, wie er glaubte, die Natronsalze der reinen Säuren[1]) dargestellt, mit denen dann Rogers daselbst, wie später mit den Natronsalzen, anderer Fettsäuren, seine Versuche machte (die Muir später fortsetzte), über die er in indischen Zeitungen, dann in der Lancet und Brit. m. J., 1923—24, in den Croonian Lectures sowie auf der 3. I. L. K. Straßburg 1923 berichtete und die vorzüglichen Erfolge, die er damit erzielte, rühmte.

Nach dem Urteil Deans war aber Ghosch die Reindarstellung der Fettsäuren nach dessen Schilderung durch die fraktionierte Destillation des Öles nicht gelungen (die, wie ich schon anführte, eine sehr langwierige und schwierige Operation sei). Dean nimmt vielmehr an, daß Ghosch mit sehr komplizierten Säuremischungen gearbeitet habe.

Nach seinen Versuchen glaubte Rogers, daß die Salze der Hydnokarpussäure die aktivsten seien. Er führte die Wirkung der Säuren zunächst auf ihre hohe Desinfektionskraft zurück, nachdem Walker und Marion A. Sweeny (13) konstatiert hatten, daß diese Säure in vitro eine außerordentlich hohe Desinfektionskraft gegen säurefeste Bazillen hat, und zwar die Hydnokarpussäure stärker als die Chaulmoograsäure[2]). (Da das Öl vom Hydnocarpus Wighthiana weniger von der in Chaulmoograsäure und mehr von der aktiveren Hydnokarpussäure enthalten soll als Taractogenes Kurzii „Warburg", so wurden in Kalkutta in den letzten Jahren, wie Rogers angibt, die Hydnokarpusölpräparate für die Behandlung der Lepra vorgezogen.) Als

[1]) Harper gibt 1922 an, daß Roux schon vor 20 Jahren das Sodium Hydnokarpat benutzt hat (12).

[2]) Sweeny fand, daß die Natronsalze des Hydnokarpusöls (und zwar deren Fraktionen [14] B. C.) 300mal toxischer für die säurefesten Bazillen der Lepra hum., der der Ratten und der Vögeltuberkulose seien als die Karbolsäure und sie noch in einer Verdünnung 1:1 Million abtöten. A. Schöbl bestätigt im allgemeinen diese Angaben und auch die Überlegenheit von Hydnocarpus Wighthiana, dem mit geringerer Desinfektionskraft Taractogenes Kurzii, subfalcata, alcalae, venenata folgen. Auch das Öl von Cinnamum Zeylonia wirkt ähnlich, während die anderen Öle sehr viel geringer wirken.

es sich aber herausstellte, daß die Morrhuate (die Natronsalze der Säure des Leberthrans) und die Sojuate, die der Sojabohnensäure, in vitro keine Wirkung auf die säurefesten Bazillen haben, ließ Rogers später die Idee von der desinfizierenden Wirkung der Säuren auf die Leprabazillen fallen und kam auf einen ganz anderen Gedanken, den ich später besprechen werde.

Rogers machte seine Versuche zunächst mit intravenösen Injektionen des Hydnokarpats und Chaulmoograts, und da diese, wie er selbst angibt, sehr irritierend wirken und nicht selten Thrombosen verursachen — auch mit Morrhuat und Sojuat [1]).

Muir versuchte in Kalkutta auch Präparate von Oliven- und Leinöl, Chatarije die des Rizinusöls. Muir kam aber schließlich zu dem Urteil, daß die Präparate der ungesättigten Säuren (mit den geschlossenen fünf Karbonringen) bei der Lepra anzuwenden seien, da die anderen, der gesättigten Säuren, wenig Effekt bei Lepra haben. Ihre teilweise Wirkung führt er später auf ihre höhere Jodwertigkeit zurück (?); gibt aber selbst zu, daß das Chaulmoogra- und Hydnokarpusöl noch andere Prinzipien besitzen mögen, die auf die Lepra therapeutisch wirken (Ind. I. Medic. Res. 1924 Oktober).

Nach den ersten Veröffentlichungen von Dean und Hollmann in Hawai über die Darstellung und Erfolge der Äthyl-Ester des Chaulmoograöles wandte Rogers auch diese intramuskulär an. [2]).

Intravenös wandte Muir sie zunächst in resistenten Fällen an, die auf intramuskuläre Injektion nicht mehr reagiert hatten, und erhielt von neuem Besserungen [3]), und meinte, wohl etwas optimistisch, daß 75% von Lepra in Indien mit den Äthyl-Estern in 10 Jahren geheilt werden könnten!

---

[1]) Hudelo und Richon (Paris, Hospital St. Louis) haben gleichfalls Lebertranöl, was Balzer rühmte, auch in hohen Dosen versucht, ohne jedoch eine andere Wirkung als eine gewisse Hebung des allgemeinen Befindens zu erhalten, ohne sichtbare Besserung der leprösen Erscheinungen (siehe auch später die Note über die Lebertranfütterung der tuberkulosegeimpften Meerschweinchen). Neuerdings hat in vorläufiger Mitteilung Mohamed Hamzah wieder das Sodiummorrhuat in Verbindung mit Thymol (10%) gerühmt (15). Muir empfahl dies später als Zusatz zu den Äthyl-Estern.

[2]) Er bemerkte übrigens in den oben angegebenen Vorträgen auf dem 3. I. L. K. und in den Croonian Lectures, daß den Äthyl-Estern, im Handel als Antileprol bekannt, schon vor dem Kriege gute Erfolge nachgerühmt seien, wie aus den ärztlichen Berichten von Jamaika hervorgehe. Siehe später S. 50.

[3]) Ind. med. Gaz., 1922, S. 1901. Er kam jedoch später praktisch ganz von intravenösen Injektionen zurück, wenn sie auch schmerzlos sind, wegen der nicht selten von ihnen verursachten schweren Hustenparoxismen und und Brustschmerzen. Ind. J. Med. Res., 1924, Okt. The preparation of Hydnocarpus Esters and their use in leprosy.

Muir, der die von Rogers begonnenen Arbeiten, der selbst nach einigen Jahren nach England zurückging, weiterführte, hat dann besonders die Präparate von Hydnokarpus, speziell die Injektionen der Äthyl-Ester, zunächst mit Kampferöl und Kreosot gemischt benutzt, die dann an verschiedenen Leproserien versucht wurden. Muir kam übrigens bald selbst von diesen stärkeren Beimengungen (anfänglich bis 20% Kreosot) zurück (16).

Über die Desinfektionskraft der Chaulmoograsäure gegen die säurefesten Bazillen haben unabhängig von den indischen später Lindenberg und Bruno R. Pestana (Sankt Paulo, Brasilien) eingehende Untersuchungen angestellt, die aber, scheint es, im Ausland nicht viel Beachtung gefunden haben (17).

Aus ihren Versuchen mit einer 2%igen Chaulmoograseifenlösung gemischt mit der gleichen Menge des ursprünglich verwendeten Öles (sie halten nebenbei das Öl von Taractogenes Kurzii für das wirksame, womit sie nach Filtrieren durch Berkefeld-Filter und Sterilisieren eine stabile Emulsion erhielten (die sie erst in Veneninjektionen an Kaninchen probierten), schlossen auch sie, daß das Natronsalz der ungesättigten Fettsäuren der wirksamste Teil der Emulsion sei. (Bei längerem Stehen der Emulsion war sie immer klarer geworden und der freie Fettgehalt dabei von 7,7% auf 4% zurückgegangen, während der Seifengehalt konstant blieb.) Sie prüften dann die Desinfektionskraft der Gesamtfettsäure von Taractogenes Kurzii, Antileprol u. a. im Vergleich mit Kaliaurozyanat nach Koch (da es ja Leprabazillenkulturen nicht gibt) gegen eine Reihe säurefester Bazillenkulturen, wie Tub. hum., Bac. butyric., Duval, tuberc. aviar., und fanden, daß Taraktogenes das Stärkere sei. Das Kaliaurozyanat verhindert das Wachstum der Tuberc.-hum.-Bazillen nach Koch noch in Verdünnung 1:2 000 000; die Fettsäure des Taraktogenes das der Bac. tuberc. aviar. noch bei 1:500 000. Ebenso trat bei anderen Versuchen mit Antileprol und Chaulmoograöl das Wachstum säurefester Bazillen schon bei 1:200 000 ein, während Taractogenes Kurzii dies erst bei 1:500 000 nicht mehr verhinderte. Weitere Versuche hatten gezeigt, daß die Öle mit niedrigem Schmelzpunkt[1]) — Taraktogenes u. a. — die wirksamsten sind und sie folgerten daraus, wie schon Rogers, daß die ungesättigten Säuren die aktivsten seien (weiterhin die des Baumwoll- und Leinöles).

Sie fassen das Resultat ihrer Versuche dahin zusammen, „daß das Chaumoolgraöl u. a. Öle eine große wachstumhemmende Wirkung auf Tuberkulose- und andere säurefeste Bazillen haben, und zwar durch ihren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren; da aber nicht alle ungesättigten Fettsäuren dieselbe Wirkung haben, so

[1]) Muir fand (1924 l. c.) bei seinen Untersuchungen, daß (wie die chemischen) die physikalischen Eigenschaften der Öle von Taractog Kurzii, Hydnoc. wightiana — anthelmintica, venenata, alcalae — betreffend die Rechtsdrehung, Schmelzpunkte, spezif. Gewichte, praktisch die gleichen sind.

wäre es ein Fehler, die therapeutische Aktivität des Chaulmoograöl allein den ungesättigten Fettsäuren zuzuschreiben". Harper spricht sich, wie auch andere, gleichfalls dahin aus, daß die Wirkung der Chaulmoograpräparate nicht auf ihrer antiseptischen Aktion beruht.

Während man so die zuerst angenommene Idee, daß die Wirkung der Chaulmoograpräparate auf der Desinfektionskraft ihrer ungesättigten Fettsäuren gegen die Leprabazillen beruhe, im allgemeinen fallen ließ, bildete sich bei den meisten Leprologen die Ansicht aus, daß sie dadurch zustande kommt, daß sie die Wachshülle der Leprabazillen angreifen und auflösen, wodurch die Toxine derselben frei werden und im Körper nun (mit der stets beobachteten Leukozytose) die Reaktions- und Verteidigungsvorgänge desselben anregen, Vorgänge, die sich schon im gewöhnlichen Verlauf der Krankheit ohne therapeutische Einwirkungen in ähnlicher Weise, jedoch in geringerem Maße, abzuspielen scheinen. Abgesehen von den sofort, speziell nach den intravenösen Injektionen, bisweilen beobachteten starken, z. T. heftigen, aber schnell vorübergehenden Intoxikationserscheinungen, wird eine Überschwemmung des Körpers mit den Toxinen der Leprabazillen unter Umständen schwere und langdauernde Intoxikationsreaktionen hervorrufen, von denen u. a. Rogers und Lie (3. I. L. K.) einige erlebten. Aber auch ohne Einwirkung von Medikamenten kommen nicht so selten während des lange sich hinschleppenden Verlaufs dieser Krankheit akute starke Fieberanfälle und andere Reaktionserscheinungen bei der Lepra zur Beobachtung, bisweilen gleichfalls von längerer Dauer, die wir uns oft nicht erklären können. Es scheint, daß auch bei dem natürlichen Verlauf der Krankheit der Wachsüberzug der Leprabazillen angegriffen wird durch das sich bildende Lipoid (?) (s. später Herxheimer und Mitsuda), und so können wir uns bei der enormen Anhäufung derselben in den „Leprazellen" in der Haut, in den Lymphgefäßen und Drüsen, Nerven, Leber, Milz usw. wohl denken, daß die in den „Kugeln" durch die Gloeamassen wie abgeschlossenen Depots der Bazillenhaufen durch eine Schädigung derselben sich plötzlich eventuell in Schüben in die Blutbahn ergießen und den Körper mit den frei gewordenen Toxinen überschwemmen, und so durch ähnliche Vorgänge wie bei der Miliartuberkulose fieberhafte Reaktionen veranlassen[1]). Zweifellos

[1]) Auch bei den im gewöhnlichen Verlauf der Lepra vorkommenden fieberhaften akuten Schüben werden zahlreiche Leprabazillen im Blute kursierend gefunden (s. später).

spielt bei der Verschiedenartigkeit der Reaktion gerade die individuell verschiedene Konstitution der Kranken mit, welche die außerordentliche Verschiedenheit in der Schwere und Schnelligkeit des Verlaufs und der Tendenz zur natürlichen Heilung bedingt. Wir müssen auch an die Einflüsse denken, die das Vorhandensein oder Auftreten von Konstitutions- und eventuell anderen Infektionskrankheiten, wie die Tuberkulose und Syphilis, Malaria usw., auf den Verlauf und die Reaktionsfähigkeit haben werden, ebenso Krankheiten der Leber, Blut u. a., die ja zweifellos die natürlichen Reaktionen gegen die Lepra wie auch die Wirkung des angewendeten Medikaments beeinflussen werden, und denen man selbstredend stets seine vollste Aufmerksamkeit zuzuwenden hat.

Eine interessante Aufklärung über die Art der Wirkung des Chaulmoograöls hat in den letzten Jahren Rogers zu geben versucht. Nachdem Shaw Mackenzie (18) beobachtet hatte, daß der Zusatz eines 3%igen Morrhuat- und Gynokardat-Sodium zu „Pankreasextrakt" die Wirkung der pankreatischen Lipase auf eine Ölemulsion stark beschleunigte, ja diese verdoppelte, unternahm Rogers Nachforschungen über den Lipasegehalt des Blutes bei Lepra und Tuberkulose, da er sich erinnerte, daß bei der Tuberkulose die Blutlipase verringert sei. Er stellte fest, daß bei nichtbehandelten vorgeschrittenen Leprafällen dieses Ferment bis auf $^1/_4$—$^1/_{10}$ des normalen Gehaltes heruntergeht (3 Fälle), während er sie bei „behandelter" Knotenlepra (9 Fälle) im Mittel normal und bei Nervenlepra (8 Fälle) gleichfalls ungefähr normal fand (19). In einem Falle behandelter Knotenlepra war der Lipasegehalt jedoch auffallend niedrig: 0,08 gegen 0,22 normal. Seine Annahme, daß der Patient vielleicht eine stärkere Reaktion durchgemacht habe, wurde von Muir durch eine lange Versuchsreihe bestätigt, der bei schweren Reaktionen fast ausnahmslos einen sehr niedrigen Lipasegehalt konstatierte. Wenn ein hoher Lipasegehalt vorlag, so fand er eine gute Prognose gerechtfertigt. Rogers gründet nun darauf seine Theorie, daß die Präparate der Chaulmoograsäure den Lipasegehalt und deren fettlösende Wirkung im Körper normaliter erhöhen, daß jedoch, bei plötzlich sehr ausgedehnter zerstörender Wirkung auf die Fetthüllen der Leprabazillen die Blutlipase stark verringert wird. Er glaubt somit die Wirkung, die Mackenzie in vitro beobachtete, durch Anwendung des Chaulmoograpräparates im lebenden Körper zu erzielen.

Ich möchte hier ein ganz kurzes Wort über die Bäume, aus deren Samen das echte Chaulmoograöl gewonnen wird, einfügen. Nachdem Power, wie oben erwähnt, in dem Chaulmoograöl die neue eigenartige Chaulmoogra- und Hydnokarpussäure festgestellt hatte, spürten verschiedene Forscher dem Vorkommen dieser Säuren nach und wurde u. a. bald schon von Power erkannt, daß die früher benutzte Gynocardia odorata ein Öl ganz anderer Komposition liefert.

Otto Warburg hatte dies schon früher festgestellt und auch konstatiert, daß das echte Chaulmoograöl von Taractogenes Kurzii „Warburg"

stammt, sodann von Hydnocarpus Wighthiana und auch noch von Asteriostigma macrocarpa. (Nach Olpp Klin. Woch., 1922, Jahrg. 47, Nr. 18.)

Rabello und Vernet studierten neuerdings 7 der Familie der Bixazeen angehörige Pflanzenarten, deren Samen das Öl liefern, und Granville, A. Perkins und O. Cruz (20) stellten chemische Untersuchungen darüber an einer gewissen Reihe von Pflanzen und Ölen an (bei 10 Spezies und 15 Proben käuflichen Öles), so von Taractogenes Kurzii, welches auch nach ihrer Feststellung das eigentliche echte Chaulmoograöl liefert; weiter von Hydnocarpus anthelmintica, castanea, wighthiana u. a., die dem Taraktogenes botanisch-chemisch sehr nahestehen. „Einige mögen so effektiv oder vielleicht noch wirksamer sein gegen Lepra als Chaumoograöl.“ (Drei seltene Hydnokarpusarten finden sich nur auf den Philippinen, zwei sind indischer Herkunft, eine von Borneo, eine von Indochina. Nach dem Botaniker A. Chevalier gibt es Varietäten von Taractogenes sub integra und microcarpa in Kambodja und Laos, Hydnocarpus anthelmintica gedeiht üppig in Cochinchina und Laos, von wo schon 1869 schöne Exemplare in Saigon angepflanzt wurden. Es erreichten diese Bäume 25—30 Meter Höhe!) Die Nutzlosigkeit von Gynocardia odorata (wahrscheinlich auch von Pangium edule) wurde auch von ihnen konstatiert; andererseits bestätigen sie die Angaben Brills, daß Hydnocarpus alcalae eine große Menge Chaulmoograölsäure und wenig oder keine Hydnokarpussäure enthält. Die übrigen Hydnokarpusöle sind nach ihren Befunden dem Chaulmoograöl in ihrer chemischen Zusammensetzung gleich und kann aus ihnen durch fraktionierte Destillation die 16-kohlenstoffatomige und die 18-kohlenstoffatomige Säure separiert dargestellt werden; die 16-K-atomige ist die Hydnokarpussäure und eine unbekannte Säure — oder Säuren —, welche durch Kristallisation nur sehr unvollkommen von ihr isoliert werden kann. Letztere Portion ist optisch inaktiv oder doch weniger aktiv als die Hydnokarpussäure. Die 18-K-atomige Fraktion enthält die Chaulmoograsäure, die daraus leicht isoliert werden kann. In vielen Proben bleibt jedoch beim Auskristallisieren der Chaulmoograsäure eine höhere, nicht gesättigte Portion zurück. Nach dem schon wiederholt angeführten Bericht Muirs (vom Oktober 1924 Ind. I. Med. Res.) wird jetzt in Indien fast ausschließlich das Öl von Hydnoc. wightiana benutzt, und zwar deshalb, weil dieser Baum in Süd- und Westindien überall frei und kultiviert wächst (das Öl ist sehr billig und wird vom Volk zur Beleuchtung gebrannt); Taractogenes Kurzii dagegen wächst in Nordindien (Burma-Assam) in schwer zugänglichen Gegenden, die Früchte fallen in der Regenzeit ab und verkommen vielfach, ehe sie gesammelt werden können, oder sind doch nicht mehr frisch, wenn sie gesammelt werden. In ihren Eigenschaften hält er sie, wie schon gesagt, für praktisch gleich.

Wenn es auch besonders im Hinblick der von Bieling zitierten und Harper und Stévenel angegebenen Befunde gewiß dringend erscheint, möglichst reine Präparate zu erhalten, da man nicht übersehen kann, inwieweit die gefundenen, noch nicht näher untersuchten (?) Gifte von Einfluß auf die sofort nach den Injektionen einsetzenden toxischen Symptome, eventuell auf die ganze Behand-

lung sind[1]), so scheint es andererseits doch nötig, möglichst die Komponenten des ganzen Öls[1]) gemischt zu verwenden. (In China und Indochina werden die Kerne der Chaulmoogranuß von Taractogenes Kurzii getrocknet, sehr fein zerrieben und mit[1]) anderen Samen [u. a. Hanfsamen] fein gemischt vom Volk mit einem Löffel Wasser genossen[2]), und nach Travers, der dies in der chinesischen Pharmokopoe angegebene Mittel in seiner Leproserie Kuala Lumpur Selango versuchte, sehr gut vertragen [21].)

Erfolge der Behandlung mit Chaulmoograöl und seiner Derivate.

Im zweiten Dezennium dieses Jahrhunderts wurde vielerseits noch das rohe Chaulmoograöl, meistens in verschiedenen Emulsionen, angewendet, und zwar sowohl innerlich wie in subkutanen, intramuskulären — die Dr. Blanc schon 1888 in New Orleans versucht haben soll — und intravenösen Injektionen, von denen schließlich in Hawai und anderen Stationen die intramuskulären als die geeignetsten erkannt worden sind. Viktor G. Heiser auf den Philippinen hatte 1913 eine Emulsion mit Kampferöl und Resorzin gerühmt, die eine gewisse Verbreitung erlangte[3]) und auch von Mac Coy und Hollmann in Hawai versucht wurde, wo derselben später noch Olivenöl und Guajakol zugesetzt wurde. In Indien wurde zunächst Heisers Formel und dann auch Vahrams 1—2%ige Emulsion mit Gummi-arabikum-Lösung benutzt, die man aber bald

[1]) Man muß übrigens doch annehmen, daß im Handel ein schon von den giftigen Substanzen mindestens größtenteils befreites Chaulmoograöl vertrieben wird, angesichts der Tatsache, daß von verschiedenen Ärzten das Rohöl zu Injektionen benutzt wird (siehe später). Auffällig bleibt immerhin dabei die Unschädlichkeit des therapeutischen Genusses der Samen. Nach den Befunden von Harper u. a. wäre es nicht unmöglich, daß in dem Öl Stoffe vorkommen — verschiedene oder vielleicht nur in verschiedener Menge, je nach Herkunft, neben den ungesättigten Fettsäuren —, die von Einfluß auf die Wirksamkeit der Drogen sind und die die in verschiedenen Ländern und Lepraheimen vielfach beobachtete gewisse Verschiedenheit der Wirkung und der Reaktionen hervorrufen könnten. Siehe auch spätere Bemerkungen.

[2]) Dieses Pulver ist unter dem Namen „Taifong chee treatment" bekannt. In Cambodga wird das Öl von Hydnocarpus anthelminticum seit Jahren gegen Lepra angewendet, und ein eingeborener Medizinmann Pen hat einen großen Ruf durch seine Heilung der Lepra mit diesem Öl erlangt, so daß er als „Lepra-Arzt dem Palast Sr. Majestät Norodon" akkrediert ist.

[3]) Andere Leprologen erhielten nicht so gute Resultate wie Heiser, hatten dagegen schwere Übelstände nach den Injektionen, besonders starke Schmerzen, zu verzeichnen.

fallen ließ, da mit ihr doch gar zu geringe Dosen Chaulmoograöl injiziert werden konnten — obgleich mit ihr trotzdem sehr gute Erfolge erzielt worden sein sollen. In den französischen Kolonien besonders wurde vielfach nach dem Vorgang des Missionspastors Delord (Neukaledonien 1908) ein Präparat „Aiouni"[1]), eine Emulsion von Chaulmoograöl (15) mit Oliven- oder Arachisöl (100) benutzt, was innerlich, nach dreijähriger Erfahrung, besser vertragen wird (Leboeuf [Kaledonien]), der aber mit Montel glaubt, daß alle Zusätze, die noch versucht wurden, wie Jodoform, Jodkali, Karbolsäure u. a., nur Adjuvantia sind und das Chaulmoograöl das „traitement de fond" sei, außer bei Intoleranz des Verdauungstraktus (3. I. L. K.). Harper in Makogai (auf den Fidji-Inseln) versuchte weiterhin eine Lösung von Chaulmoograöl (750,0) in Aether sulf. (250,0), Jod 1%, oder Karbolsäure, die aber bald verlassen wurde; ähnliche mit Äther und Alkohol, mit Eukalyptol (bis 30 bis 40%) kamen auch zeitweise zur Anwendung.

Stévenel (Martinique) präparierte sich mit einer Natriumlösung eine feine 3,3%ige Emulsion, die er zu intravenösen Injektionen 1914—1917 benutzte, die er rühmte — wie auch Lemoureux (nach Versuchen 1920—21), der bis auf eine 12%ige Emulsion stieg. Robineau versuchte in Kamerun eine Reihe solcher Mischungen und Emulsionen, die hauptsächlich von französischen Ärzten angewandt wurden, und bestätigte die tatsächliche Wirkung dieser Medikamente, speziell der mit Eukalyptusöl als intramuskuläre Injektion.

Wenn wir uns nach den Ergebnissen der Behandlung der Lepra mit dem Chaulmoograöl und seinen Derivaten umschauen, so konstatieren wir zunächst, daß sich seit dem 2. I. L. K. in Bergen ein durchgreifender Umschwung in der Ansicht fast aller Leprologen über die Heilbarkeit resp. therapeutischen Beeinflußbarkeit der Lepra gebildet hat. Ich habe schon vorhin das Urteil Hansens angeführt, mit dem Leloir und viele andere übereinstimmten. Bis zum An-

[1]) „Das uns endlich Bescherte." Nach Kessler (22), der die Reizung des Öls an Hunden prüfte, gibt Chaulmoogra- mit Arachisöl eine völlig klare Lösung bei Erhitzung, die auch bei Zimmertemperatur klar bleibt — ohne Ätherzusatz —, während bei Mischung mit anderen Ölen diese nur durch Ätherzusatz klar wird. Im übrigen ertrugen Hunde die Injektion bis 0,59 ccm selbst alle 3 Tage tadellos, auch lange Zeit an ein und derselben Injektionsstelle! Natürlich sind diese Versuche für Menschen nicht ohne weiteres maßgebend.

fang dieses Jahrhunderts wurde die Lepra in der Tat noch ganz allgemein als eine unheilbare Krankheit angesehen, die man nur durch Segragation bekämpfen könne, während keine 15 Jahre nach meiner ersten Mitteilung in Bergen von fast allen Leprakennern und den größten Leproserien, Leprainstituten und -kolonien nicht nur Mitteilungen über weitgehende Besserungen gemacht, sondern in manchen Fällen Dauerheilungen erzielt wurden, und die Möglichkeit, solche unter gewissen Voraussetzungen erreichen zu können, von vielen Seiten proklamiert wird.

Fragen wir nach den zahlenmäßigen Belegen über die Resultate der Behandlung der Lepra, so ist es allerdings nicht leicht, klar übersichtliche und einheitliche Zahlenangaben über eine längere Reihe von Jahren zu erhalten, speziell von den großen Leprakolonien, was hauptsächlich daran liegt, daß einmal die Zeit überhaupt noch zu kurz ist, sodann auch daran, was damit zusammenhängt, daß die vergangenen Jahre eigentlich erst Probejahre waren, in denen von den vielfach wechselnden Ärzten und Direktoren der Leprainstitute und -kolonien in dieser und jener Richtung mit verschiedenen Mischungen Versuche gemacht und von jedem derselben solche nur über 1—2 Jahre publiziert wurden.

Immerhin liegen nun seit einigen Jahren, speziell auch in den Berichten des 3. I. L. K. 1923, so viel günstige Urteile und Zahlen vor, und geben auch manche der Ärzte, die seit langen Jahren Lepra studiert und behandelt hatten — also zweifellos Leprakenner — an, daß sie mit den Derivaten des Chaulmoograöls, speziell den Äthyl-Estern desselben, auffallend gute, z. T. hervorragende Erfolge hatten, dieselben Erfolge, wie ich selbst sie 1909—11 angegeben hatte, so daß auch ein sehr skeptischer und vorsichtiger Beurteiler die therapeutischen Erfolge derselben als tatsächlich gesicherte Wirkungen der Behandlung anzuerkennen nicht umhin können wird.

Indem ich nun im folgenden eine Reihe von Urteilen und Statistiken, soweit sie von Leprakennern aus kleinen bis zu den größten, über die Erde zerstreuten Leproserien vorliegen, wiedergebe, beginne ich mit einigen Autoren, die über ihre Behandlung mit dem gewöhnlichen Chaulmoograöl als solchem berichten. Während man fast überall nämlich die Schwierigkeiten, die das Rohöl teils durch seine bekannte üble Wirkung auf den Magen-Darm ausübt, teils durch seine dicke Butterkonsistenz für die Injektionen hat, wie wir bereits sahen, durch Emulsionierung oder sonstige Präparierung desselben zu beheben sich bemühte, ist man z. B. in Japan

nach Mitsuda in den staatlichen Krankenhäusern bei den rohen Chaulmoograölinjektionen geblieben.

Auch Harper zog nach seinen Versuchen mit verschiedenen Präparaten desselben auch das Rohöl für seine Injektionen vor. Grshebin gibt sogar noch das unpräparierte Öl innerlich mit gleichzeitigen Milchinjektionen mit gutem Erfolg (23).

Kensuké-Mitsuda berichtet auf dem 3. I. L. K., daß man in den Leproserien bezüglich 1500 Krankenhäusern Japans das reine, ungemischte und ungelöste Öl anwendet, das nur in einer Flasche für die Injektionen sterilisiert wird (worauf es sich gut hält).

Er konstatiert, „daß Knoten und Ulzerationen der Nasenschleimhaut des Rachens schon nach 30 Injektionen heilen, solche der Haut und Knochen nach 30—60 Injektionen unter Verschwinden der Leprabazillen, auch im Gewebe der Haut". Er kommt zu dem Schluß: „Das Mittel ist jedoch kein absolutes Heilmittel, denn man findet bisweilen selbst durch das Mittel sehr gebesserte Fälle, die von neuem zahlreiche Knoten zeigen, trotz Fortsetzung der Behandlung. Das Mittel kann die Krankheit in bemerkenswerter Weise bessern, heilt sie aber nicht."

„Es scheint vernünftig, anzunehmen, daß das Mittel eine den Organismus stimmulierende Rolle spielt, um die spontane Heilung herbeizuführen, die man in jeder Periode beobachten kann."

Harper bemerkt, daß die Injektionen des Äthyl-Esters[1]) (?) und des Sodium Hydnokarpats schmerzhaft und teuer seien. Auch die Injektionen des Chaulmoograöls nach Heiser seien schmerzhaft und verursachen fibröse Degeneration des Muskels, sie machen Depots, aus denen das Öl unverändert noch nach Monaten aspiriert werden könne — doch fänden die Patienten sich wohl dabei (?).

Er hat aber, wie angeführt, das Rohöl für seine intravenösen[2]) Injektionen vorgezogen. Er hat in den zwei Jahren vor seiner Publi-

---

[1]) Die meisten Therapeutiker behaupten demgegenüber gerade die Überlegenheit des Äthyl-Esters über die anderen Präparate (Gynocardate u. a.) wegen ihrer lokalen Reizung. So hebt Read (l. c.) hervor, „daß reine Äthyl-Ester-Injektionen wenig oder keine Schmerzen machen, solche von Hydnokarpus sind vollkommen schmerzlos".

[2]) Er bemerkte dazu, daß das Öl sehr unangenehm innerlich und subkutan anzuwenden ist, so daß man Jahre danach suchte, das aktive Prinzip reizlos darzustellen. Auch er erinnert daran, daß eine der ersten das Antileprol war, was neuerdings wieder entdeckt wurde als Äthyl-Ester „Dean". Gute Resultate wurden schon vorher damit erzielt, wie aus den ärztlichen Berichten von Jamaika hervorgeht, die auch Rogers anführt. Joung,

kation (von 1922) im ganzen 35 000 Injektionen vorgenommen, und zwar eines Öls, das aus den gleichen Mengen solider und flüssiger Konsistenz besteht, was er — gleichfalls durch Erhitzen sterilisiert — körperwarm injiziert zu 5—15 minims täglich, 4 Wochen lang[2]), worauf er eine Pause von 14 Tagen macht, um dann die Injektionen in demselben Turnus fortzuführen bis zur Reaktion; „diese setzt bei stillstehenden Fällen eventuell nach Wochen oder Monaten ein mit Fieber, Neuritis, Ausschlag, und ist, wenn überhaupt, schwerlich im Höhestadium von dem nicht durch Medikation bewirkten leprösen Fieber zu unterscheiden. Nach Aufhören dieser Symptome tritt dann aber eine definitive Wendung zum Besseren ein. Die Behandlung muß Jahre hindurch fortgeführt werden. Jn frühen und milden Fällen besteht gute Hoffnung auf Heilung oder Stillstand der Krankheit. Bei zivilisierten Rassen ist die Prognose sehr viel besser als bei niederen. Vorgeschrittene Knotenfälle und ausgesprochene Nervendeformitäten sind einerseits allgemeiner generalisierter Tuberkulose vergleichbar und andererseits Fällen fibröser Phtisis; in einem Fall ist der Körper wenig mehr als ein Kulturmedium für den Bazillus, in dem anderen setzte die Krankheit, wenn sie auch aufhört, aktiv und infektiös zu sein, immense Verluste an Gewebe und Deformitäten. Solche Fälle sind, laienhaft gesprochen, unheilbar.“

Im ganzen nimmt Harper an, daß die Derivate des Öls ebenso wirken wie das Öl selbst, ohne aber reelle Vorteile über sie zu bieten (?). Auch Unna brauchte das reine Chaulmoograöl innerlich und zu Injektionen, wie aus dem oben zitierten Fall (s. oben Note) hervorgeht. Man hat den Eindruck, daß der Hauptgrund, das Rohöl zu benutzen, für Mitsuda, Harper u. a. einmal die einfache Präparierung desselben für die Injektionen, sodann der allerdings viel höhere Preis des Äthyl-Ester ist, der bei Massenbetrieb natürlich ins Gewicht fällt.

Der Wunsch, die Darstellung der Äthyl-Ester nach Dean zu vereinfachen und dadurch, nebenbei gesagt, zu verbilligen, gab die Veranlassung zur Auffindung der Methode Professor Kaufmann. Boulay rühmte diese

---

der nach Harper vorging, berichtet demgegenüber aus dem Yaba-Asyl (Nigeria), daß seine Pat., die sich oft bei intramuskulärer Injektion über die Schmerzen beklagt hatten (auch bei Moogrol [einem englischen Äthyl-Ester-Präparat]), nach intravenösen Injektionen (tägl. 10—12 min. von 500 Moogr., 50 Äther und 1 Jod) — mit heftigem, sofort danach auftretenden Husten, Fieber und lokaler Reaktion — nach 3—4 Monaten zu der intramuskulären Injektion zurückzukehren wünschten.

Methode der „Alkoholyse“ (nach Noc und Javelly, 3. I. L. K.). Muir gibt 1924 (l. c.) gleichfalls eine sehr einfache Methode zur Esterdarstellung auf kaltem Wege an, bei der das (auch durch kalte Pressung gewonnene) Hydnokarpusöl (425 g) mit 96%igem Alkohol (552 ccm) und Schwefelsäure (31,87 ccm) einfach zusammengegossen und stehengelassen werden (etwa 3 Wochen), worauf die so gewonnenen Ester abgehebert und gereinigt werden.

M. Cullo (St. Thomas) gibt an, daß er mit dem reinen Öl gute Resultate bei den Negern erzielt habe, daß jedoch andere Kranke durch die Behandlung gar nicht beeinflußt seien (er hat in einer Leproserie mit 46 Kranken zwei geheilt und freigelassen, bei denen die Hautläsionen und Bazillen verschwunden waren). Jeanselme hält das reine Öl für sehr unsicher (3. I. L. K.).

Wenn ich mich jetzt zu Veröffentlichungen über die Resultate der Behandlung mit Chaulmoograderivaten wende, möchte ich zunächst einige allgemeine Angaben der Art mitteilen. De Sonza Aranjo (Belem Para, Brasilien [25]) hat eine große Reihe von Präparaten versucht, die er eingehend bespricht, er kommt zu dem Schluß: „Das einzige, bis jetzt bekannte Spezifikum gegen Lepra ist das Chaulmoograöl und seine Derivate“, was er speziell in Mischung mit Kampferöl und Resorzin (4 : 120) anwendet, und konstatiert, daß er bereits nach etwa 30 Injektionen Besserungen sah, in der Regel nach 60.

298 Leprafälle im Leprainstitut Para wurden von Rutowicz (26) hauptsächlich nach Heisers Formel, einige intravenös mit Sodium Hydnokarpat und Chaulm.-Äth.-Est. behandelt.

Der hauptsächlichste Nachteil von Heisers Behandlung ist die Entwicklung lokaler Abszesse (wohl infolge des Resorzins). Eine ausdauernde Behandlung ist nötig. Bei einem Patienten mit Anästhesie, Atrophie der Haut, Schwellung des Nerv. ulnar., Inguinaldrüsen, gefärbtem Fleck auf der Stirn verschwanden nach 18 Monaten Behandlung und 250 Injektionen alle Symptome; er sah aus und fühlte sich wie ein gesunder Mensch.

L. S. Huizenga berichtet über günstige Erfolge von wöchentlichen Injektionen mit dem gemischten Äthyl-Ester des Chaulmoograöls aus dem Pekinger Unions-College. Er hebt hervor, daß eine Serie von Patienten, die neben der Medikation reichlich kräftige Nahrung bekamen, besseren Erfolg erzielten als die anderen, die dieses Vorteils nicht teilhaftig waren (27).

G. L. H. Hagmann. Von 6 Patienten, die einverstanden waren, sich ein ganzes Jahr behandeln zu lassen, wurde einer, der es ein

volles Jahr durchsetzte, gänzlich von seinen Symptomen befreit und bakteriell negativ, während bei den anderen während kürzerer Behandlung nur Besserung erzielt wurde (China Med. J., 1923, Bd. 37).

P. N. Ortiz (Portoriko) (28) hatte mit intramuskulären Injektionen des Chaulm. Äth.-Est., die im Chemischen Laboratorium in Hawai präpariert waren, bei 40 Patienten 9 bemerkenswerte Besserungen, bei 3 unter ihnen verschwanden alle Symptome, während 11 leichte Besserung zeigten und 13 unverändert blieben; 8 von letzteren litten an Nervenlepra, und Ortiz meint dazu, daß man einen merklichen Grad von Besserung nicht erwarten kann, wenn schon paralytische Läsionen und Deformitäten vorliegen. Es traten aber bei diesen Injektionen Schmerzen, z. T. schwere lokale Reaktionen mit Abszeßbildung und Temperatur bis 38—40° C, auf, bisweilen während 8—12 Wochen. In 7 Fällen dieser Serie mußte die Behandlung zwischen 4—29 Wochen ausgesetzt werden. Intravenöse Injektionen der Äthyl-Ester, und zwar 6 Fälle 2mal 3 g, und 13 Fälle 1mal wöchentlich, die Frösteln und Temperatur und beschwerlichen trockenen Husten verursachten, dem man aber durch Injektion von 0,015 g Heroin, 10 Minuten vorher gegeben, vorbeugen konnte, brachten eine rapide Besserung hervor, so daß er die intravenösen Injektionen späterhin bevorzugte.

In Britisch Guyana (Lepra-Asyl Muhaica, Dr. Frendo) (29) wurden etwa 277 Kranke mit einem Chaulmoogra-Äthyl-Ester-Präparat (Moogrol) mit sehr gutem Erfolg behandelt: Resorption der Knoten, Entfärbung anästhetischer Flecken mit teilweiser Rückkehr der Empfindung, Heilung trophischer Ulzera in einigen Nervenfällen (dabei keine toxischen Symptome, nur geringe fieberhafte Reaktion). Neuerdings berichten V. Rodriguez Arjona (30) (Mérida de Incatan, Mexiko), Rodriguez Lopez (31) (Cuba), Galaz (32) (Mexiko) über ihre z. T. ausgezeichneten Erfolge mit intravenösen Injektionen des Antileprols, z. T. nach vorhergehenden Gaben per os und als intramuskuläre Injektion, ähnlich H. C. Fischer (33), W. T. Corlett (34). Es wird hervorgehoben, daß die Resultate besonders in den Anfangsstadien sehr gut, aber auch bei veralteten Fällen sehr befriedigend waren. Die intravenösen Injektionen wurden gut vertragen, der Chaulmoograölgeschmack, Übelkeit, Temperatur und besonders der Hustenreiz verschwanden im allgemeinen nach einigen Stunden, ja z. T. nach Minuten, bei Dosen von 1,5 ccm 1—2mal wöchentlich. In einem Fall blieb die Temperatur 3 Tage

auf 39°. Rodriguez Lopez bemerkt, daß in einigen Fällen der Hustenreiz nach wiederholten Injektionen ausblieb.

Weiter möchte ich dann Lie (Norwegen) anführen, der die Injektionen mit den Äthyl-Estern nach seinem Bericht auf dem 3.I.L.K. zuerst 1921 nach Zusendung derselben von Dean selbst begann. Abgesehen von 3 Patienten, die zu kurz behandelt waren, um über die Wirkung urteilen zu können, konstatierte er bei 3 von 8 Leprösen sehr gute Erfolge, bei einem vierten, der sehr heftige Reaktionen zeigte und sehr herunterkam, wußte er nicht, ob es ihn zur Heilung oder zum Tode führe. Danach konstatierte er also bei 37,5% eine sicher sehr gute Wirkung.

Van Geesbeck berichtet über sehr gute Erfolge bei 37 Fällen gegenüber 35 nicht mit Äthyl-Ester behandelten (Navy Med. B., 1923, Bd. 18).

Travers, Chef der Leproserie Kuala Lumpur der Malaiischen Staaten, in denen er vorher schon lange tätig war, urteilt, daß das Fortschreiten der Krankheit zum Stillstand gebracht werden kann, wenn die Behandlung frühzeitig begonnen wird, und daß ein großer Prozentsatz der Leprösen gegenwärtig geheilt werden kann.

Noc und Javelly, die auf dem 3. I. L. K. einen Rapport Gouziens, des Präsidenten des oberen Gesundheitsrats der französischen Kolonien, über Versuche mit verschiedenen Chaulmoograpräparaten u. a. vorlegten, die in den französischen Kolonien angestellt wurden, drücken sich besonders im Hinblick darauf, daß dieselben z. T. erst vor kurzer Zeit begonnen wurden, sehr vorsichtig aus. „Die Behandlung der Lepra hat durch die Entdeckung der Äthyl-Ester-Therapie einen neuen Impuls bekommen. Die ersten Resultate, die damit erzielt wurden, haben den unmittelbaren Erfolg gebracht, daß die Kranken sich in größerer Zahl bei den Dispensaires freiwillig meldeten.“ Sie führen jedoch schon sehr gute Resultate an, z. B. von Stévenel, der (mit Noc zusammen) intravenöse Injektionen machte, die trotz geringer Dosis ($^1/_{100}$ bei $^1/_{40}$ derjenigen Harpers) äußerst ermutigend waren. Er konstatierte „sichtbare, dauerhafte Besserung, Verschwinden der Leprome, Rückkehr der Sensibilität, die mit der auflösenden Wirkung seiner Emulsion auf die Wachsumhüllung der Bazillen in vitro, von den Präparaten, die dem Niveau der Läsionen entnommen waren, zusammenfiel“. Lamoureux, der dieselbe Emulsion, aber in viel stärkeren Dosen, innerlich und als Injektionen benutzte, hatte die gleichen guten Resultate und gibt „Besserung des Allgemeinzustandes, der Gewichts-

zunahme an und rühmt besonders bei intravenösen Injektionen die Rückbildung auch intensiv kongestiver Läsionen". Auch Beaujan (Martinique) hat mit den Äthyl-Estern gute Resultate erzielt, und zwar „mit einem an Ort und Stelle bereiteten Präparat, was schon ziemlich alt war, bessere als mit einem, das von Nordamerika zugeschickt" war und meint, daß das Chaulmoograöl in den letzten Jahren vielfach gefälscht wurde. In Indochina wurden die Äthyl-Ester dauernd überall in den Leproserien angewendet, doch scheinen „die jodierten Ester weniger gut vertragen zu werden als die einfachen", die von den dort verarbeiteten Samen von Taractogenes Kurzii, Hydnocarpus heterophyllos bereitet wurden. Sasportas (Tahiti) benutzte jodierte Äthyl-Ester, erklärt, „daß die Behandlung eine unleugbare Besserung des Allgemeinzustandes und das Verschwinden der mehr weniger regelmäßigen Krisen, die mit Fieber, Abgeschlagenheit, Neuralgien usw. einhergingen, herbeiführte". Er weist auch schon darauf hin, daß die Wirksamkeit im Verhältnis zur Dauer der Krankheit und dem Alter der Patienten steht, so beobachtete er bei 12 jungen Patienten, die unter 80 Leprösen am wenigsten erkrankt waren, daß die therapeutische Wirkung viel markanter war. Er bemerkte dazu, daß man von Heilungen nicht sprechen könne, da erst 18 Monate seit Beginn der Behandlung vergangen seien; und Bellone hebt hervor, daß man keine Heilungen anführen könne, trotz der konstatierten Besserung, da die Patienten sich meistens der ärztlichen Kontrolle durch die Flucht entzogen hätten. Dasselbe bemerkt O'zoux, obgleich dies keine allgemeingültige Regel sei, und Rokotavao (Madagaskar) hatte eine anscheinende Heilung bei einem Patienten, der seit 5 Jahren krank war, eine sehr starke Besserung bei einem schon 10 Jahre dauernden Erkrankungsfall. Schließlich führt er eine seit 2 Jahren an schwerer, ausgedehnter Lepra leidende 45jährige Frau an, „bei der nach 15monatiger Behandlung keine Spur von Lepromen mehr vorgefunden wurde und alle subjektiven und objektiven Symptome der Krankheit geschwunden waren"; und einen zweiten Fall von einem 55jährigen Mann mit über 5 Jahre alten Lepra mixte, bei dem „nach 4monatiger Behandlung die subjektiven und objektiven Symptome total geschwunden waren, speziell die Infiltrate, Flecken und Schmerzen, und die Sensibilität normal geworden war". Betreffs einzelner Symptome werden noch eine Reihe von Heilungen derselben angeführt, so abgesehen vom schnellen Ver-

schwinden der Rhinitis und der Leprabazillen bei denselben, auch der Flecken in kurzer Zeit (Fälle von Rokotavao, O'zoux, Legers u. a.; Sasportas konstatierte noch in den seinen nach 20 Monaten ihr Verschwundensein), sodann der Geschwüre in vielen Fällen; des Mal perforant, Wiederwachsen der Augenbrauen nach 1—4—20monatiger Behandlung. 2 Todesfälle wurden im Anschluß an Injektionen bei sehr vorgeschrittenen Fällen gemeldet.

Dr. Canaan schrieb mir gütigst über seine Therapie im Lepraasyl Jerusalem, daß er mit den Äthyl-Estern mit Kampfer und Kreosot-Olivenölmischung (0,5—4—6 ccm, 1 mal die Woche) seit 2 Jahren, verbunden mit intravenösen Injektionen von Thymolemulsion (0,1 steigend bis 1,0); dazu noch Aiouni tägl. 20—25 ccm (!) und oft auch zur Kräftigung Arsen-, Salvarsan-, Strychnininjektionen und Eisen (!) bei sorgfältiger Kontrolle (Bazillen; Wassermann, Georgi, Blutkörperchensenkung) ausgezeichnete Erfolge hat, nachdem er früher mit Nastin, Kali Natr. Platinate, Neosalvarsan, Vaccine, Tart. Emetic. keine Resultate hatte und Moogrol wegen der starken Reaktionen aufgeben mußte. Canaan hofft, dieses Jahr einige Patienten (von 17 im ganzen so behandelten) als gesund entlassen zu können, nachdem er 2 schon 1925 entließ. (Sie müssen 2 Jahre frei von Bazillen bleiben, keinen Wassermann haben und klinisch gesund scheinen, ehe sie definitiv „geheilt" gesprochen werden können.)

Ich möchte nicht unterlassen, hier gleich der Unparteilichkeit halber ein allen anderen ganz widersprechendes Urteil zu notieren. Dr. Huwe, Landesmedizinalrat von Memel, sagt in einer mir gütigst zugesandten kurzen Statistik über das dortige, seit dem Friedensschluß 1920 von Deutschland an Memel übergegangene Lepraheim (mit durchschnittlich etwa 20 Insassen) in bezug auf die Therapie: „Es wird alles angewandt, was in der Literatur an Mitteln auftaucht; schon ut aliquid fiat. Antileprol ist von allen Kranken in Kapseln zu Tausenden geschluckt worden, auch intramuskulär ist es gespritzt worden, auch in der neuen Verbindung mit Kampferöl. Alles ohne jeden objektiven Erfolg. Anderswo beschriebene Erfolge sind meines Erachtens Scheinerfolge, nämlich in Wirklichkeit auch ohne Behandlung auftretender Wechsel von floridem mit latentem Stadium." Da Huwe keine Notizen dazu gibt — über das Alter der Patienten, die Dauer und die Schwere der Krankheit und die Behandlung usw. —, so ist es unmöglich, sich eine Meinung über den so gänzlichen Mißerfolg des Chaulmoograöls in diesem Lepraheim zu bilden. Auch aus dem Institut für ärztliche Mission erhalte ich durch gütige Zusendung von Prof. Olpp ungünstige Nachricht über acht Kranke, die (isoliert) in der Leproserie Huta-Salem, Sumatra, im Jahre 1924, 11 Monate mit Chaulmoograöl, Äthyl-Ester und 10% Thymol ohne wesentlichen Erfolg behandelt wurden. Auch Thymolöl (bis 20%) brachte keinen Erfolg. Einzelne negative Erfolge können aber natürlich die Beweiskraft

der vielen so günstigen der großen Leproserien nicht erschüttern. Man muß dabei auch bedenken, daß von alten Fällen nur ein kleiner Prozentsatz gebessert wird, und es deshalb leicht vorkommen kann, daß bei einer kleinen Krankenzahl keiner dies Glück hat. (Vgl. die S. 38 oben notierten Zahlen.)

Ich möchte hierzu auch einen Ausspruch Muirs in dem wiederholt zitierten Artikel von 1924 anführen. Er sagt: „Es sind über die mit Hydnok.-Ester bei Lepra erzielten Erfolge sehr widersprechende Berichte veröffentlicht . . . Eine sorgfältige Prüfung der schlechten Resultate hat gezeigt, daß diese allgemein auf einem der zwei Gründe oder beiden beruhen: 1. ist die Behandlung nicht systematisch und mit genügender Beachtung der Diät, körperlicher Bewegung, der Hygiene und anderer wichtiger Punkte durchgeführt; 2. sind ungeeignete Fälle zur Behandlung ausgesucht, aus Mangel an Verständnis der Pathologie der Lepra . . . Die Wichtigkeit einer früh einsetzenden Behandlung kann nicht genug betont werden!"

Rabello und J. Vernet (Rio de Janeiro), die über 100 Patienten mit den Äthyl-Estern behandelten und über 57 genaue Beobachtungen sammelten, geben an, daß 30% — 19 Patienten — sich vorzüglich besserten „unter Verschwinden der Knoten und Verfärbungen, Verheilung der Ulzera, auch der Maux perforants und Wiederherstellung der Sensibilität. Die Bazillen waren aus der Nase und den anderen Läsionen verschwunden." Sie kommen zu dem Schluß: „daß die Äthyl-Ester alle wirkungsvollen Eigenschaften des Chaulmoograöls in höchstmöglichem Grade enthalten, deren Wirkung hauptsächlich in frühen Fällen sichtbar ist. Die Äthyl-Ester müssen hinsichtlich der Schnelligkeit ihrer Aktion und der Leichtigkeit ihrer Anwendung bis jetzt allen anderen Derivaten und Kombinationen des Chaulmoograöles vorgezogen werden. Wenn wir auch die Äthyl-Ester der Chaulmoografettsäuren noch nicht als ein Definitivum betrachten können, müssen wir diese Therapie doch als die erfolgreichste, schnellste und als diejenige betrachten, deren Resultate, soweit sie bis jetzt erprobt sind, die dauerhaftesten sind." (3. I. L. K.)

P. Medina Garcia (35) berichtet über die Leprakolonien in Kolumbien (2271 Lepröse in Agua de Dios und 2456 in Contradacion, und eine kleine, anscheinend hervorragend eingerichtet und mit Krankenhäusern gut ausgerüstet, Schulen, Unterhaltung usw.). „Es wurden Versuche angestellt mit Atoxyl, Natr. salicyl. und Methyl salicyl., die aber keine bleibende Besserungen bewirkten und durch das Chaulmoograöl bei weitem übertroffen wurden. Die intraven. Inj. von Natr. gynocard. geben keine zufriedenstellenden Resultate, während bei 350 Patienten die Chaulm. Äth. E. sichtbaren Erfolg hatten.

Über die Therapie in Agua de Dios berichten im einzelnen Aparicio Parra[1]) und Santos. 700 Patienten wurden mit Äthyl-Estern verschiedener Herkunft behandelt und über 120 genaue Aufzeichnungen zusammengestellt; es ergab sich, daß bei

0 Heilung,
bei 20 kein Resultat zu konstatieren war,
bei 57 = 47,5 % nachweisbare Besserung,
bei 43 = 35,5 % sehr hervortretende Besserung.

Dabei dauerte die damals längste Behandlung 12 Monate, bei manchen erst 9 Monate.

Sie ziehen aus ihren Beobachtungen folgende Schlüsse: „Die Applikation der Äthyl-Ester ist bis jetzt ohne Zweifel die beste Behandlung, die in unseren Leproserien angewendet worden ist. Ihre Wirkung ist schätzbarer und dauerhafter in frischen Fällen und denen von geringerer Schwere, die der Knotenform und bei jungen und gut genährten Individuen. Man hat keinen Fall von Heilung während eines Jahres verzeichnen können, aber es ist möglich, daß die Fälle, die sich heute in gutem Zustand befinden, nach kürzerer oder längerer Zeit für geheilt erklärt werden können. Es wurde ein Abnahme der Leprabazillen in der Lymphe und im Nasenschleim beobachtet. Man hat Veränderungen ihrer Morphologie konstatiert, die in einer relativen Vermehrung der granulären und kokkoiden Form besteht. Ein totales Verschwinden derselben konnte nicht erreicht werden."

„Bei Individuen, deren Erkrankung sehr alt ist und die an Lepraerkrankung der Eingeweide und Sinnesorgane leiden, ist keine Besserung und öfters eine Verschlimmerung vorgekommen. Es kam kein schwerer Zufall vor, der der Wirkung des Medikaments zuzuschreiben wäre. Beobachtet wurden besonders bei Kindern: Schmerzen und Infiltrationen in der Lumbalgegend und Zystenbildung mit kleineren und größeren Abszessen und Fieber. Bemerkenswert war dabei, daß solche Indurationen und Abszesse sich öfters bei denselben Individuen zeigten, so sehr, daß in manchen Fällen die intramusk. Inj. definitiv aufgegeben werden mußten. Als Zeichen der Intoleranz des Mittels kamen Fieber, Asthenie, Appetitverlust, Leberinsuffizienz und Glykosurien vor. Die zu verwendende Maximaldosis soll 5—6 ccm bei einer Injektion in der Woche nicht überschreiten, selbst wenn eine viel höhere Toleranz für das Mittel besteht (?)" (siehe weiter unten).

[1]) 3. I. L. K.

Über das Verhalten der Leprabazillen im menschlichen Körper und die Bildung und Bedeutung der „Leprazellen Virchows" herrscht anscheinend jetzt im großen und ganzen Übereinstimmung bei den Forschern. Besonders G. Herxheimer (36) hat sehr eingehende Untersuchung darüber angestellt und die ganze Frage ausführlich klargelegt, weiterhin haben Chuma und Gujo (Vitalfärbungen [37]), Riecke (38), Mitsuda (39), Marchoux, Mazza (40) u. a. wichtige Detailstudien über dieses Thema publiziert. Danach gehen die Leprazellen nicht aus einer Zellform hervor, sondern aus sehr verschiedenen: den Leukozytären, besonders den großen Mononukleären [nach Marchoux und letzthin auch Mazza werden die Bazillen zuerst von den polynukleären Leukozyten phagozitiert, die aber selbst dann von den großen Mononukleären aufgenommen werden, was nach Mazza schon nach kurzen Stunden zu geschehen scheint[1])], Bindegewebszellen, Adventitialzellen, Endothelzellen der Lymphräume, der Blutgefäße, des Knochenmarks, Histiozyten, Sternzellen der Leber usw., kurz die meisten Körperzellen können die Bazillen aufnehmen, wo sie sich ungestört vermehren. In aktive Wechselwirkung, die der Phagozytose entspricht, treten aber nur die Abkömmlinge der Retikuloendothelien (im weitesten Sinne Aschoffs) mit ihnen. Diese Zellen erleiden unter dem Einfluß der Bazillen, die zunächst gut erhalten bleiben und sich allmählich enorm vermehren, eine lipoide Degeneration. Es tritt in ihnen eine schwere Degeneration durch hydropische Vakuolisation auf, wobei sich die Leprabazillen an die Peripherie der Vakuolen legen und sich dann in den Vakuolen weiter vermehren und die „Haufen" bilden. Hierbei erleiden sie selbst aber starke Veränderungen, Verklumpung und Zerfall, wohl aber auch chemische Destruktion ihrer Hülle (geringere Säurebeständigkeit) besonders in der Haut. Die Bazillen zerfallen dann völlig, die Vakuolen sind leer, bis auf Reste der zerfallenen Bazillen in den Protoplasmaresten. Es greifen also die Zellen die Bazillen phagozytär an, werden aber dabei selbst zerstört.

Inwieweit die lipoide Degeneration der Zellen mit der Bazillensubstanz, bezüglich der ihrer Hüllen, zusammenhängt, ist nicht aufgeklärt.

Ob die wenigen, besonders großen Bazillenmassen, die in den Lymphbahnen[2]) sich finden, erst nach dem Zerfall der Zellen hineingelangen oder von vornherein sich dort bilden, ist schwer zu entscheiden; doch ist das letztere wahrscheinlicher, da die Leprabazillen in den Zellen zugrunde gehen.

In den Parenchymzellen dagegen liegen die Bazillen nur eingekapselt, Zellen und Bazillen, die hier ein saprophytisches Leben führen, verhalten sich gegenseitig passiv; die Parenchymzellen verändern sich unter dem Einfluß der Bazillen nicht wesentlich, die wohl zahlreich in ihnen gefunden werden, aber nie in den Haufen, sondern spärlicher und überall als gut ausgebildete, deutlich abgegrenzte Stäbchen. Die inneren Organe können bei der viszeralen

---

[1]) Ruppel konstatiert ganz Ähnliches bei den mit seinem Tuberkuloseserum immunisierten Versuchstieren nach Infektion mit Tuberkelbazillen. (Münch. Med. W., 1925, Nr. 3.)

[2]) In den Blutgefäßen besonders der Haut- und Schleimhäute werden auch Bazillen frei gefunden, und wie Müller und Köbner schon konstatiert haben, in großen Mengen zur Zeit der akuten Anfälle.

Infektion makroskopisch gänzlich unverändert erscheinen. Im Blut findet man zeitweise Eosinophilie, und Léger fand neuerdings eine auffallend große Zahl Mononukleäre.

Herxheimer, dem ich hauptsächlich folge, bestreitet übrigens nicht, daß die polynukleären Leukozyten auch im Anfang auf den Plan treten, aber nur für kurze Zeit. (Siehe oben Marchoux und Mazza.)

Andererseits sind aber immerhin noch einige Punkte strittig:

Außer den a) regulären säurefesten Leprabazillen kommen in geringer Menge, auch im natürlichen Verlauf der Krankheit, besonders in Remissionszeiten, noch b) sich schlecht färbende — z. T. granulierte — Stäbchen und c) Granulamassen vor, die Froilano de Mello a) homogene, b) moniliforme, c) kokkoide Formen nennt.

Während nun frühere Beobachter und die oben genannten Forscher und neuerdings Parra Santos, Row, Mc Donald, Mitsuda, Rogers und Muir und andere behaupten, daß die granulösen Formen Degenerationsformen bzw. Reste zerstörter Bazillen sind, die speziell in mit Chaulmoograpräparaten behandelten Fällen zahlreicher angetroffen werden, bis sie sich bei fortschreitender Behandlung und Besserung — wie die anderen Formen — verringern und bei Heilung gänzlich verschwinden, ist de Mello, der eingehend 5 Fälle vor und nach der Behandlung durchforschte, der Ansicht, daß sich dabei die Zahl der Bazillen — und zwar aller Formen — verringert, daß die relative Zahl der 3 Formen im wesentlichen jedoch die gleiche bleibt, daß also die von Rogers u. a. prätendierte Transformation der Bazillen nicht auf der Wirkung der Behandlung — mit Chaulmoograpräparaten[1]) — beruhen können, sondern diese vielmehr eine direkte Reduzierung aller bazillären Formen verursachen.

Marchoux nimmt nun demgegenüber gegen alle anderen Forscher an, daß die Granulaformen überhaupt durchaus keine Degenereszenz und Zerfall der Bazillen bedeuten, sondern nach Art der Muchschen Granula bei der Tuberkulose (deren Darstellung Arning und Lewandowsky zuerst bei der Lepra beschrieben hatten), vielmehr resistentere Formen seien. Wenn Sporen bei der Tuberkulose und Lepra nicht angenommen seien und die granuläre Form der Hitze und Austrocknung auch nicht widerstände, so sei sie doch resistenter als die Bazillen, die schon von biologischen Vorgängen angegriffen würden. Betreffs der „lipoiden Substanz", die, wie Mitsuda sagt, schon seit 1912 seine besondere Aufmerksamkeit erregte, äußert sich derselbe dahin, daß sie gänzlich verschieden ist von den neutralen Fetten und auch dem Cholesterin (das auch von anderen Forschern nicht darin gefunden wurde). „Diese lipoide Substanz findet sich auch im natürlichen Verlauf der Krankheit, ganz besonders aber bei der Behandlung derselben mit Chaulmoograpräparaten. Die Evolution dieser vakuolären Substanz zu stimulieren, heißt der Zelle oder dem Organismus die Oberhand über die Bazillen geben."

[1]) Dem widersprechend, nimmt Vernet nicht nur eine starke Bakteriolyse infolge solcher Therapie an, sondern Paulo Provencá (Direktor des Bakter. Laborat. Rio Janeiro) behauptet sogar, daß man durch das Mikroskop daran die behandelten von den unbehandelten Fällen unterscheiden könne. (Brazil. Med., 1922, Jhrg. 36, Nr. 30.)

L. Rogers (vormals Professor des Pathol. Medic. Coll. Kalkutta) berichtet, abgesehen von einigen auffallenden Heilungen von Patienten, die er selbst behandelt und später wieder untersucht oder über die er Bericht erhalten hatte, nach einer Zusammenstellung von Muir (School of Medic. Calcutta Leprosie Research. Laborat.) aus 15 Missionsleproserien über die Erfolge der Injektionen, nach denen von 300 Fällen 72% gebessert und 32% sehr gebessert waren, von solchen, die 3—12 Monate behandelt waren; bei den über 6 Monate behandelten waren 52% sehr gebessert, und in Dichpali, wo man besonders sorgfältig vorging, zeigten nicht weniger als 66% sehr starke Besserung, derart, daß alle Zeichen der Krankheit verschwunden waren. Rogers schließt die Betrachtung über seine eigenen Studien in Indien (sowie die der anderen Leprologen in Hawai, den Philippinen usw.) in den früher angeführten Vorträgen wie folgt: „Es steht nun fest, daß die meisten frühen und einige weiter vorgeschrittene Fälle alle Symptome und die Infektiosität unter der Behandlung verlieren, aber es ist noch zu früh, zu sagen, in welcher Proportion solcher Fälle die Gesamtheit der Leprabazillen vernichtet werden mit folgender Dauerheilung, abgesehen von Reinfektionen. Nichtsdestoweniger scheint mir der Ausblick in dieser Hinsicht viel günstiger bei der Lepra im Hinblick auf die Häufigkeit der Rückfälle als bei der Tuberkulose. Einer meiner früheren Patienten ist jetzt von allen Zeichen der Lepra frei geblieben, außer einem Kribbelgefühl in der linken Hand infolge einer irreparablen Schädigung des Nerv. ulnaris[1]), obgleich er in den letzten 3 Jahren nicht mehr behandelt wurde; verschiedene Fälle waren seit 5—6 Jahren frei von allen Symptomen geblieben, als ich zu-

---

[1]) Ich muß dabei übrigens an den oben zitierten Fall von Unna und Plaut erinnern. Aus dem Sektionsbericht des seit 2 Jahren anscheinend geheilten Kranken führe ich kurz als hier ganz besonders interessierend an: „In der Haut und sonst wurden nirgends Anzeichen von Lepra — nur Schwielen — und keine Leprabazillen konstatiert; — „einzig und allein am rechten Nervus ulnaris, der kleinfingerdick an Konsistenz ein durchaus einer Sehne gleichender Strang ist, findet sich eine frische lepröse Entzündung und reichliche Leprabazillen in den typischen ‚Kugeln‘, die säurefest und grampositiv sind. Das Gewebe ist weithin mit einkernigen Zellen gefüllt, viel Plasma-, sehr viel z.T. riesige Mastzellen, sehr starke Wucherung Schwannscher Zellen; Markscheiden dünn, spärlich, auseinandergedrängt; sehr viel Fetttropfen, die auch in den Gefäßwandzellen und frei im Innern auch größerer Venen liegen, deren Endothelien stark geschwollen sind.“

letzt von ihnen hörte." Muir schließt seinen letzten eigenen Bericht über seine Äthyl-Ester-Injektionen mit den Worten: „Wir haben weiterhin gefunden, daß die meisten frühen Fälle alle Zeichen der aktiven Erkrankung in weniegn Monaten verlieren. Die hoffnungsreichste Methode dieser Leprabehandlung hängt deshalb von früher Diagnose und Behandlung ab."

Was dann die größte aller z. Z. existierenden Leproserien bzw. Kolonien anlangt: die Insel Culion der Philippinen — es sind gegenwärtig wohl über 5000 Lepröse dort segregiert —, so scheinen dort die Lage und die ganzen Verhältnisse nicht so günstig wie in der Kolonie Molokai (und dem Hospital Kalihi), Hawai. Speziell war auch die Verpflegung nach H. Embrey (41) noch ungenügend, sowohl im ganzen nach dem Kaloriengehalt wie im einzelnen nach dem Eiweiß-, Mineralstoff- und Vitamingehalt. Wie er ausführt, „ist die Versorgung sehr schwierig und unregelmäßig, speziell für frische Fische und Gemüse, und nur in Intervallen möglich; woran die Entfernung von Manilla, 320 km, der zu geringe Gartenbau und der Mangel an Kühlhallen schuld ist, da die Nahrungsmittel nicht für längere Zeit zugeführt und aufgespeichert werden können." Wenn die Leprösen daselbst auch immerhin besser verpflegt sein werden, als diese Ärmsten einer sehr armen Bevölkerung in ihren elenden Hütten sich selbst verpflegen können (wie das bei der Mehrzahl meiner ambulanten Patienten in Kairo der Fall war!), so müssen die unter solchen Verhältnissen durch die Behandlung erzielten Erfolge desto höher bewertet werden. Es wurde in Culion nach der Publikation des Direktors H. W. Wade im Jahre 1921 anfänglich etwa 500 Patienten, deren Zahl nach und nach schnell anstieg, mit den Injektionen der Äthyl-Ester zunächst nach Muirs Formel mit Kreosot-Kampfer und Olivenöl begonnen, nachdem auch die Präparate von Rogers u. a. vergleichsweise probiert waren und man zu dem Schluß gekommen war, daß die Äthyl-Ester unter den gegebenen Bedingungen für die Massenbehandlung das beste Mittel sei.

In der Zeit von Mai 1921 bis September 1923, bis wo die Zahl der Leprösen auf 4067 gestiegen war, konstatierte man bei der Untersuchung derselben 55,9 % Besserungen, und in 36 % war die Erkrankung zum Stillstand gekommen, bei 4 % Verschlechterung, bei 1,7 % der Tod eingetreten. Der unverkennbare Erfolg tritt aber noch deutlicher hervor, wenn man das Resultat nach der Dauer der Behandlung gruppiert.

Bei Behandlung bis zu	3	6	9	12	15	Monaten
wurde Besserung bei	26	42	74	81	93 %	konstatiert.

Wenn es später heißt, die Todesfälle hätten sich vermehrt, so war doch die Sterbeziffer, die man allgemein früher mit etwa 10 % bezifferte, mit 1,7 % auch ganz überraschend gering, wenn man die Verhältnisse dieser Kolonie mit den zwangsweisen Segregierten bedenkt, in denen sich naturgemäß ganz überwiegend ältere Kranke wie besonders langjährige schwere Erkrankungen befinden, die sich nicht länger verheimlichen lassen, dazu die wenig günstigen Ernährungsverhältnisse! Die Hauptursache scheint dabei die Tuberkulose zu sein, die von etwa 24 % aller Todesursachen in früheren Jahren, nach 300 Sektionen [Primeda (42)], bis auf 52 % in den letzten 2 Jahren [Lara de Vera, Samson und Eulalas (43)] anstieg! Der Grund dafür liegt, wie es scheint, in der Häufigkeit der Tuberkulose überhaupt. Nach Lara (44) sind 20—30 % der Leprösen in Culion tuberkulös (!), und es mehrten sich die Todesfälle an Tuberkulose von 1 : 4 im Jahre 1915 bis 1 : 2 in den ersten 6 Monaten 1922, was auch an besserer Diagnose liegt, nachdem seit 1922 regelmäßig Autopsieen gemacht werden. Betreffs der Therapie, die, abgesehen von der Tuberkulose und alter, besonders Nervenlepra, sehr erfolgreich war, schließt Lara seine Angaben wie folgt: „Sowohl der Eindruck der Patienten wie der Ärzte ist der, daß, wie auch die Statistik zeigt, die Behandlung im ganzen viel Vorteil bringt, und ganz speziell in nicht zu weit vorgeschrittenen, wie solchen Fällen, die nicht durch Komplikationen zu schwer heruntergebracht sind, vielversprechend ist für sichtliche und dauernde Besserung!“

Über die Resultate einer Untersuchung der Wirkung der Äthyl-Ester teils ohne, teils mit Kreosot und Kampferöl gemischt, speziell über die Häufigkeit und Stärke der Beschwerden veranstaltet, berichten E. Samson und Limkako (Philipp. J. Science, Bd. 23, 5), wofür 194 Patienten ausgesucht und nach Alter und Krankheitsdauer (die durchschnittliche Dauer der Erkrankung wurde auf 8,3 Jahre berechnet!) und Symptomen in vier möglichst gleichartige Gruppen eingeteilt waren. Wenn die Injektionen des einfachen Äthyl-Esters schon bisweilen Irritationen hervorriefen, so wurden bei dem Kreosotgemisch nicht selten [Eindringen in die Blutbahn (?)] sofortige, heftige Reaktionen mit paroxysmalem Husten und Erstickungsanfällen, Rötung des Gesichts, Schweißausbruch, bisweilen Schwindel und Reizung der Pharynxwand beobachtet, und klagten die Patienten dabei über Kreosotgeruch und Geschmack, und zwar, wenn das Kreosot per os gegeben wurde:

7 mal = 0,26 % { 1 Gruppe Äthyl-Ester ohne
1 „ „ „ mit Kampferöl.

Wenn es mit dem Äthyl-Ester injiziert wurde:

$$27\text{mal} = 1{,}2\,\% \begin{cases} 1 \text{ Gruppe mit Kampferöl} \\ 1 \text{ „ ohne „} \end{cases}$$

Dabei mußten die Kreosotgemischinjektionen zu 20% des Chaulmoogra-Äthyl-Esters ohne Kampferöl aufgegeben und wegen der Schmerzhaftigkeit derselben und der folgenden ernstlichen und schmerzhaften Schwellungen reduziert werden auf 10%. Jedoch war die Zahl der Besserungen bei den kreosotierten Injektionen deutlich größer als bei den Injektionen ohne Kreosotzusatz. Und zwar betrugen sie bei den beiden Gruppen: a) ohne Kreosot 51%, b) mit Kreosot 65%. Bei einer der 4 Gruppen (b) wurden sogar 71% bei 4 Verschlechterungen verzeichnet.

Im allgemeinen konstatierte man in Culion, daß die Rate der Besserung gleichen Schritt hielt mit der Menge des injizierten Chaulm. Äth. E.; je größer die regelmäßig injizierten Dosen, desto größer die Besserung. Dabei scheint Wade die Größe der Dosis für noch wichtiger als die Regelmäßigkeit zu halten. Das Kreosot, innerlich genommen, verbessert den Appetit, das Gewicht und den Allgemeinzustand. Injektionen von Kreosot in mäßigen Mengen verursachen bemerkbare lokale Inflammation, die durch den Kampferzusatz in gewissem Grade gemildert werden, aber auch einen größeren Prozentsatz Besserungen bewirken[1]) (?). Bei größeren Gaben von Kreosot-Kampfermischungen sind die Resultate weniger gut, vielleicht wegen der großen Gaben Kampfer (?). Die Kreosotpräparate bewirken augenscheinlich häufigere Reaktion auf den Respirationstraktus als die einfachen Chaulmoogra-Ester-Injektionen, doch sind dieselben nicht schwer und haben keine schweren Folgen.

Nachdem durch diese Versuche die Überlegenheit des Kreosot-Äthyl-Esters über die frühere Medikation festgestellt war, wurden in Culion vom Juli 1923 an ähnliche Versuche an einer sehr großen Anzahl von Patienten — im ganzen bei 2214 (die aber nicht immer bei allen durchgeführt werden konnten) — angestellt, und Wade berichtet über die Resultate der Versuche während des Oktobers und Novembers (die früheren waren im Frühling gemacht (45). Die Versuche wurden wieder in 4 Gruppen, und zwar a) mit dem einfachen Äthyl-Ester, b) = a) + 0,5% Jodzusatz, c) mit 10% kreosotiertem Äthyl-Ester, d) = c) + 0,5% Jod, vorgenommen. Die Dosis betrug etwa 5 ccm. Das Ergebnis war kurz dieses, daß die Jahreszeit keinen merkbaren Einfluß auf die Beschwerden infolge der Injektion hatte, ebensowenig die Dauer der Krankheit. Die kreosotierten Äthyl-Ester verringern die lokalen Reizungen, wenn nicht völlig, wie die mit 0,5% Jodzusatz, reizten aber augenscheinlich mehr den Respirationstraktus, was möglicherweise an den Fällen selbst gelegen haben mag (größere Zahl komplizierter Lungen-

[1]) S. oben Muirs Angaben.

krankheiten). Die einfach jodierten Äthyl-Ester sind wohl hinsichtlich der Medikation, der Zahl der Beschwerden ein wenig günstiger als die einfach kreosotierten. Die Verbindung von Kreosot und Jod mit dem Äthyl-Ester bringt keinen Vorteil, und die Differenz zwischen dem kreosotierten und jodierten Ester ist zu gering betreffs der folgenden Beschwerden, um deshalb zwischen beiden zu entscheiden; dies muß von dem therapeutischen Effekt abhängen, wenn sich nicht etwa die Respirationsstörungen bei dem kreosotierten Ester akkumulieren. Während aber das Jod nur die Reizungen reduziert, wäre zu berücksichtigen, daß das Kreosot einen therapeutischen Effekt hat, der durch eine Herabsetzung der Konzentration verringert werden dürfte. (Muir scheint von dem Kreosot ganz abgekommen zu sein. Er empfiehlt Thymol mit Olivenölzusatz. Andererseits hält er 1% Jodzusatz nach seinen Versuchen zur Sterilisierung des [nicht erhitzten] Äthyl-Esters und auch sonst für vorteilhaft.)

Der Bericht über 1925 über Culion ist mir noch nicht zugegangen, wie man aber dort die Äthyl-Ester-Behandlung weiterhin einschätzt, geht aus einem Privatschreiben des Chief Pathologist H. W. Wade zur Genüge hervor. Er schrieb mir u. a. am 15. Dez. 1925: „Es ist mir immer als höchst beklagenswert erschienen, daß das Präparat, welches sich jetzt als das am meisten wirksame für die Behandlung der Lepra erwiesen hat — schon so lange bekannt, aber vernachlässigt wurde."

Wenn ich mich jetzt den Leprainstituten auf Hawai, dem Hospital Kalihi und der großen Kolonie auf der Insel Molokai, zuwende, die nach allem in Anlage und Wohnung, Beköstigung, Verpflegung, Isolierung der gesunden Begleitung von den Kranken, auch der Isolierung der Neugeborenen sofort nach der Geburt und Aufzucht derselben, wie in allem, was überhaupt, man kann sagen, für den gesamten Komfort der Leprösen getan wird, sich zu einer wirklichen Musteranstalt entwickelt zu haben scheint, so muß ich vorausschicken, daß es auch hier nicht so ganz einfach zu übersehende, absolut klare Zahlenbelege für die Erfolge der Behandlung gibt. — Einmal ist auch hier die Zeit seit Einführung der Äthyl-Ester-Behandlung noch eine kurze, so daß aus den Jahresberichten trotz der zahlreichen Tabellen noch nicht so einfach definitive Zahlen über die Resultate bei gleichmäßiger Behandlung über mehrere Jahre zu entnehmen sind.

Daran sind besonders auch die Entlassungen der sogenannten „Parolten" schuld, Patienten, die äußerlich gebessert, von einer Kommission von drei erfahrenen Ärzten untersucht wurden und nach deren Urteil von den Sanitätsbehörde als für die Bevölkerung nicht mehr infektiös (Leprabazillen dürfen nicht mehr gefunden werden) auf Wort aus der Segregation entlassen werden, sich aber je nachdem monatlich oder dreimonatlich usw. einem bestimmten

Arzt zur Nachuntersuchung vorstellen müssen, also unter einer Art Sanitätspolizeikontrolle stehen. Unter diesen Parolten kommen Rückfälle vor, und sie werden eventuell wieder segregiert und müssen dann wieder von einer anderen Kommission untersucht werden. Nun sterben mit der Zeit von den Parolten eine gewisse Zahl, ohne daß man deren Todesursache kennt. Manche dieser Freigelassenen verschwinden auch ganz aus dem Gesichtskreis, besonders Ausländer, die sich heimlich auf Schiffen davon machen. Ich muß aber gleich einschalten, daß die Verhältnisse in der Beziehung viel günstiger geworden sind, wie der Bericht Hasseltines ausdrücklich hervorhebt, daß nicht nur die Eingeborenen sich ganz bedeutend mehr freiwillig zur Aufnahme melden, sondern auch die Fremden, anstatt fortzureisen, es vorziehen, in der Leproserie verpflegt und speziell behandelt zu werden (1921 war die Zahl der Zugänge das Doppelte von 1913), was sie in ihrer Heimat nicht haben können, seitdem die Kunde von der erfolgreichen Behandlung sich schnell in Hawai verbreitet hat.

Van Driel hatte seinerzeit das System der „Parolung" scharf kritisiert (Geneesk. Tijdschr. Nederl. Ind., Bd. 62, S. 5). Wie mir Hasseltine schrieb, wird dieselbe jetzt viel strenger gehandhabt.

Nach dieser Vorbemerkung notiere ich nun die in dem letzten uns vorliegenden Bericht vom Juli 1924 H. E. Hasseltines (des Direktors des Leprosy Investigation Instituts) gegebenen Zahlen:

Von 117 im Mai anwesenden Leprapatienten und 210 bis Juli neu aufgenommenen Patienten, total 327 Kranken

wurden parolt	starben	wurden entlassen	verblieben
77	12	1	237
23,55%	3,67%	0,3%	72,48%

(Von diesen Parolten hatten zwei Relapse.)

Von den 237 verbliebenen waren 193 über 6 Monate in Behandlung, davon

117	gebessert	= 60,6%
60	stationär	= 30,1%
16	verschlechtert . . .	= 8,3%

Wie wichtig es ist, daß die Behandlung möglichst frühzeitig einsetzt, ergibt sich aus folgender Tabelle. Von den Parolten wurde die Behandlung begonnen, als die Krankheit

im Beginn	69%
mäßig vorgeschritten	37%
vorgeschritten	9% war

und von den in der Segregation Verbliebenen wurden von den über 6 Monate Behandelten gebessert:

im Beginn der Krankheit	91%,	starben	0,0%
bei mäßig vorgeschrittener Krankheit	82%,	"	1,5%
bei vorgeschrittener Krankheit . .	30%,	"	14,0%

Im einzelnen wurden bei einer Erkrankungsdauer von

	6 Monaten	1 Jahr	2 Jahren	3 Jahren	4 Jahren
gebessert	44 %	18,5 %	17,0 %	10,5 %	9,0 %
	5 Jahren	8 Jahren	10 Jahren	über 10 Jahren	
gebessert	4,0 %	1,0 %	3,0 %	0,5 %.	

Ein schlagender Beweis für die Bedeutung möglichst frühzeitiger Behandlung.

Weiter traten bei 249[1]) Parolten in den Jahren 1912 bis 1922: 31 Relapse auf = 12,5 %; es starben von den Parolten 11 und verschwanden 13[2]). Es verblieben somit 194 Patienten; 10 derselben wurden nach einer Wiederuntersuchung gänzlich von der Überwachung freigelassen, waren also als definitiv geheilt zu betrachten = 5 % (hierfür müssen die Parolten mindestens 4 Jahre unter Aufsicht gestanden haben!). Von den 31 Relapsen der Parolten wurden später 7 zum zweitenmal freigesprochen!

Die Konklusionen, die Hasseltine aus allen seinen Beobachtungen und Daten zieht, lauten: „Der Gebrauch der gemischten Äthyl-Ester in intramuskulären Injektionen hat bessere Resultate erzielt als die der Ester der einzelnen Säuren des Chaulmoograöls. Die Beigabe von Jod ist deshalb von Wert, da es die Lokalirritation und das Unbehagen verringert.

Die Äthyl-Ester können intravenös injiziert werden, aber wir glauben, daß die intramuskulären Injektionen wirkungsvoller sind.

Der große Vorzug des Äthyl-Esters für die Injektionen über das rohe Öl und den Emulsionen, die mit ihm bereitet sind, liegt darin, daß die Schmerzen und Reaktionen bei den Äthyl-Estern viel geringer sind, so daß in praxi sich alle Patienten die Injektionen regelmäßig über lange Zeit machen lassen. Es mag sein, daß es einige gibt, die glauben, daß das Rohöl wirksamer ist als die Äthyl-Ester. Aber mit Rücksicht auf die Schmerzen und Leiden, welche die Rohölinjektionen verursachen, gibt es notorisch nur ungefähr 10—15 % der Patienten, welche diese Injektionen lange genug ertragen können oder wollen, um einen Erfolg zu erzielen. Bei dem Gebrauch der Ester haben wir keine Schwierigkeiten, alle regelmäßig zur wöchentlichen Injektion zu bekommen.

---

[1]) Es waren 242 Patienten, von denen 7 in der Zeit 2mal parolt waren.

[2]) Die meisten der Verschwundenen waren alte, vor längerer Zeit Parolte. — Die Todesfälle erfolgten, soweit man Nachricht darüber enthielt, nicht an Lepra, sondern aus anderen Ursachen.

Das regelmäßige Erscheinen der Kinder zwischen 5—15 Jahren ohne Protest in der Reihe der zu Injizierenden an den Injektionstagen bekundet genugsam die Tatsache, daß die Äthyl-Ester ein resorbierbares, tatsächlich wirkendes Präparat sind, das im Toleranzbereich aller Kranken liegt. Nach meinen Erfahrungen bietet der Butyl-Ester keinen Vorteil über die Äthyl-Ester.

Die gemischten Äthyl-Ester der Fettsäure des Chaulmoograöls mit 1% Jodzusatz haben sich als das beste therapeutische Mittel gegen die Lepra erwiesen, das bis zur Gegenwart auf der Station angewendet ist."

Auch von Honolulu habe ich noch keinen Bericht über das letzte Jahr. Daß man auch hier die Äthyl-Ester weiter mit bestem Erfolg benutzt, beweisen folgende Worte aus einem Brief Dr. Neills an mich vom Juni 1925: „Es hat sich jetzt herausgestellt, daß die Injektionen der Äthyl-Ester fast überall für die beste Behandlung der Lepra gehalten werden."

Was nun meine eigenen Erfahrungen anbelangt, so bin ich leider nicht in der Lage, da ich durch den Krieg 1914 meiner sämtlichen Aufzeichnungen, Photographien usw. beraubt wurde, irgend welche genaueren und ziffermäßigen Angaben machen zu können für die Zeit nach meiner letzten Publikation (46). „Kann man dem Antileprol eine spezifische Wirkung auf die Lepra zuerkennen?" Wenn ich damals diese Frage zu bejahen mich nach meinen Erfolgen, speziell auch nach der Rückbildung älterer Gesichts- und Fingerparalysen und Atrophien, die ich bei einigen Patienten konstatieren konnte, für berechtigt hielt, so kann ich nach meinen Erfahrungen, die ich bis zum Krieg 1914 machte, also im ganzen 7 Jahre hindurch, nur im allgemeinen sagen, daß sie mir keinerlei Grund gaben, an der Heilkraft des Chaulmoograöls bzw. dem Äthyl-Ester irgendwie zu zweifeln. Im Gegenteil haben mich die letzten Jahre damals in meiner Überzeugung nur bestärkt, und ich wartete deshalb mit größter Ungeduld auf die Fertigstellung des Lepraspitals, das mir Ende 1914 vom Ministerium des Wakfs übergeben werden sollte, um die Behandlung systematischer und regelmäßiger gestalten, den Verlauf und speziell die mancherlei noch jetzt ungeklärten Detailfragen dieser Therapie studieren und bearbeiten zu können, was in der mir eingerichteten Poliklinik nicht angängig war.

Was ist bei der Behandlung zu berücksichtigen?

Wenn ich in meinem Vortrag in Bergen die Forderung aufstellte, daß ein Heilmittel gegen die Lepra bei der ganz außerordentlichen Schwierigkeit der Bewertung einer solchen gerade bei dieser Erkrankung, bei ihrer großen Multiformität und den uns in unserem Urteil über etwaige therapeutische Erfolge nur zu leicht irreführenden Stillständen und langen Remissionen und ihrer viele Jahre langen Dauer, der noch immer bestehenden Unmöglichkeit, die Leprabazillen zu kultivieren und ihre Biologie durch Tierübertragungen genauer zu studieren[1]), abgesehen von der ähnlichen Rattenlepra, ein Mittel, sage ich, um als solches anerkannt werden zu können, wenn nicht in jedem, doch in der größeren Mehrzahl der Fälle in den Händen verschiedener Ärzte überall annähernd dieselben objektiv sichtbaren Erfolge bewirken müsse, so kann man heute sagen, daß dieser Forderung von dem Chaulmoograöl bezügdem Antileprol vollauf genügt ist. Ich darf dies um so mehr aussprechen, als der neue Impuls zur Behandlung der Lepra mit dem Äthyl-Ester des Chaulmoograöls dem Antileprol von ganz anderer Seite ausgegangen ist. Um einem jedem aber die Möglichkeit zu geben, sich selbst ein Urteil zu bilden, habe ich in ausgedehntem Maße die Beobachtungen zahlreicher über die Erde verstreuter Forscher und ihre Schlußfolgerungen über die Erfolge und Mißerfolge der Äthyl-Ester-Behandlung der Lepra im Wortlaut anführen zu sollen geglaubt.

Mit der einfachen Konstatierung der Heilkraft des Antileprols dürfen wir uns aber heute nicht mehr begnügen. Nachdem die große Bedeutung desselben im allgemeinen erwiesen ist, müssen wir die Indikation für seine Anwendung im einzelnen genauer zu präzisieren suchen. Es ist keine Panazee, wir können nicht erwarten, daß es in allen Fällen hilft, wie ich schon 1909 und 1911 ausdrücklich hervorhob. Ja, wir müssen sagen, daß es eigentlich wunderbar ist, daß dieses Medikament auch noch in einer Reihe schwerer und ganz veralteter Fälle der Lepra einen unverkennbaren Nutzen ge-

[1]) J. Kyrle glaubte 1916, daß ihm die Übertragung der Leprabazillen auf 3 von 4 Affen gelungen ist (47), wenigstens hafteten und entwickelten sie sich im Gewebe für eine gewisse Zeit, ehe sie durch die Widerstandskräfte derselben vernichtet wurden, gemäß den Untersuchungen an Ausschnitten der Impfstellen in 35tägigen Zwischenräumen; auch G. Herxheimer und Unna stimmen ihm in der Deutung bei (48).

zeigt hat. Bei welchen Infektionskrankheiten der Art können wir in solchen Stadien noch bemerkbare Erfolge erzielen? Bei der Lungentuberkulose oder Syphilis? Gibt es ein Allheilmittel — von der Tuberkulose zu schweigen — für die Syphilis, für alle Spätstadien und sogenannten parasyphilitischen Formen derselben? Gerade diese und besonders die letztere sind von therapeutischen Maßnahmen und der spezifischen Medikation erst in ausgedehnterem Maße beeinflußbar und mehr heilbar geworden, seitdem sie nach ihrer Übertragung frühzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden. Hasseltine hat es unter seinen Konklusionen als Problem angesprochen, daß „eine beträchtliche Zahl der Fälle eine Zeitlang sich bessern und dann praktisch stationär bleiben. Ein Fortschritt bis zu einem Punkt, wo klinische Zeichen beinahe, wenn nicht gänzlich, fehlen und doch in den Geweben Leprabazillen gefunden werden". Von einer Chaulmoografestigkeit der Leprabazillen ist bisher nicht gesprochen, doch wäre es nicht unmöglich, daß eine solche vorkommt. Man kann sich auch denken, daß, die Leprabazillen nach Herxheimer in den Parenchymzellen passiv eingeschlossen liegen, ohne sich gegenseitig viel zu beeinflussen und zu schädigen, durch die Therapie in alten Fällen eine gewisse Umstimmung in den Retikuloendothelzellen (oder Bazillen?) bewirkt wird, derart, daß die Bazillen von ihnen wohl aufgenommen werden, sich in ihnen aber mehr saprophytär verhalten und auch mit diesen Zellen nicht in energischere Wechselwirkung treten, so daß ein stationärer Zustand — vielleicht nur zeitweilig — zwischen beiden sich ausbildet.

Übrigens wäre in solchen Fällen vielleicht nach Muirs früheren Mitteilungen der Versuch zu machen, auf solche, wenn ich sagen darf, torpide Fälle eine stärkere akute Einwirkung auf die Zellen auszuüben durch intravenöse Injektionen der Äthyl-Ester.

Wir werden uns aber im Grunde darüber gewiß nicht wundern können, wenn in alten, vorgeschrittenen Fällen die Chaulmoograpräparate versagen, wie das bei der Syphilis, Malaria u. a. der Fall ist. Und man kann gerade deshalb nicht genug darauf dringen, daß die Behandlung bei den ersten Anzeichen der Erkrankung einsetzt. Gewiß ist es eine Eigentümlichkeit der Lepra, daß in allen, spez. den späteren Phasen der Erkrankung eine gewisse Tendenz zur Selbstheilung im menschlichen Organismus vorliegt. Ohne diese Tendenz, die noch nach Jahren der vorgeschrittenen Erkrankung eine günstige Beeinflussung derselben durch das Chaulmoograöl und seine

Derivate ermöglicht und erkennen läßt, wäre man wohl kaum darauf gekommen, daß dies tatsächlich wirksame Mittel gegen Lepra sind, denn Frühfälle hat man früher kaum zu sehen resp. zur Behandlung bekommen. Aber man darf doch auch nicht zu viel von dieser Tendenz, die übrigens in gewissem Grade in den Anfangsstadien bei allen Infektionskrankheiten, auch bei der Tuberkulose, vorliegt, erwarten. Man vergegenwärtige sich die Sektionsberichte Schäffers und Sugais u. a. über die vollständige Durchseuchung fast aller Organe (nur in den Talgdrüsen werden sie eigentlich sehr selten gefunden), besonders der Leber, Milz, Knochenmark, der Lymphdrüsenbahnen, peripheren Nerven, Hoden usw., wenn in späteren Jahren der Erkrankung eine solche Überschwemmung des Körpers, außer in den Flecken, Knoten, Ulzerationen, Knochenerkrankungen, die wir vor Augen haben, uns z. T. ganz unsichtbar vorliegt, wie in alten Nervenfällen mehr oder weniger abgekapselt in den fibrös veränderten Nervenhüllen. (Siehe oben den Sektionsbericht Unnas!) Wie können wir da verlangen, noch mit einem Medikament etwas Durchschlagendes zu erreichen? Nein, bei der Leprabehandlung muß, wie bei der Syphilis und Tuberkulose, die erste Forderung sein und alles in Bewegung gesetzt werden, daß wir die Kranken so früh als möglich in Behandlung bekommen. Jetzt heißt es die Krankheit sofort richtig erkennen und behandeln, nur dann kann man auf wirklich große und ausschlaggebende Erfolge der Behandlung rechnen, wofür ja auch die oben genannten Zahlen eine beredte Sprache reden. Zur Illustration dieses Satzes möchte ich noch folgende zwei höchst instruktive Fälle hier mitteilen aus den Hawai-Berichten von 1924. Am 1. August 1921 brachte ein Mann, der selbst im März auf Parole freigelassen war, seine 7jährige Tochter ins Kalihi-Hospital zur Untersuchung, nachdem er am Morgen des Tages Knötchen am Ohr derselben entdeckt hatte. Die bakteriologische Untersuchung des Knotens ergab Leprabazillen. Das Kind wurde in Behandlung genommen, und in 6 Wochen waren die Knoten verschwunden und traten solche nie wieder auf. Die bakteriologische Untersuchung blieb von da an negativ.

Und als Gegenstück folgenden Fall:

„Ein Mädchen war 2 Jahre vorher offiziell untersucht und für nicht leprös erklärt worden. Sie kam dieses Jahr in die Segregation unter der Diagnose „Typhus abdominalis“ und starb einen Monat nach der Aufnahme an Leprafieber. Die Diagnose Typhus wurde weder durch das Laboratorium noch durch die Autopsie bestätigt.

Natürlich ist für die frühzeitige Behandlung, die frühzeitige Erkennung und Sicherstellung der Diagnose anzustreben nötig. Dies ist aber leider heute noch keineswegs einfach und gesichert. Die Rhinitis und die Untersuchung des Nasenschleims, auf die Sticker seinerzeit als Initialsymptome hinwies und den größten Wert legte, ist schon von Kolle 1899 zurückgewiesen als Frühsymptom, und Mauro Guillon fand neuerdings als Initialsymptom bei 256 Leprösen 134mal nervöse Störungen, 95mal Symptome der Haut und nur 27mal Erkrankung der Nasenschleimhaut (10,5 %). Gomez Liborio konstatierte als Initialsymptome von 100 Fällen nur in 2 % solche der Nase, dagegen in 52 % nervöse Störung (taubes Gefühl); rote (25, weiße 11) Flecke in 36 % (etwa 20 im Gesicht), Knoten 5 %. Muir (49) hat bei 1000 untersuchten Indern gefunden, daß die ersten Anzeichen der Lepra überwiegend an den Beinen (Extensorenseite), Füßen und im Gesicht bemerkt wurden, und führt dies auf die leichtere Verletzbarkeit der unbedeckten Körperteile zurück. Danach haben auch Jodgaben als Reizmittel zum Schnupfen und Untersuchung auf Leprabazillen ihre Bedeutung verloren[1]). Jedoch empfiehlt Guillon die Albuminreaktion des Nasenschleims, die nach ihm (bei 81 untersuchten Fällen) in 97 % bei der Lepra positiv sein soll! Lie behauptet, daß man „in allen frischen makulösen Flecken von Lepra, was wohl Looft 1891 zuerst konstatiert hatte, Leprabazillen nachweisen kann, nur müsse man geduldig suchen, aber wenn man auch lange vergeblich suche, würde man sie schließlich finden“[2]).

Rosental und Kruglatz geben neuerdings an, bei Punktionen der Lymphdrüsen in 100 % bei Lepra tuber. und in 95 % bei Lepra anaesthet. positive Resultate erzielt zu haben. Vielleicht wären solche Drüsenpunktionen, ähnlich wie bei der Pest, für die frühzeitige Diagnose der Lepra von Nutzen (50).

Die bisher angestrebten serologischen Nachweise haben für die frühzeitige Erkennung der Lepra keine Bedeutung gehabt[3]).

---

[1]) Jod hat vielleicht als sensibilisierendes Mittel (Muir) eine Bedeutung, da man mit ihm evtl. die Dosen des Äthyl-Ester reduzieren kann.

[2]) Nach Schlossmann versagt dagegen der mikroskopische Nachweis dabei so oft, daß er praktisch keine Bedeutung habe (Eesti Arst, Jhg. 2, Nr. 2).

[3]) Die sehr zahlreichen Untersuchungen, die seit Babes neuerdings von Muir, Lloyd und Mitra, Taylor und Malone, Lewis und Aronson, Stevenson, Hasseltine und vielen anderen mit den verschiedensten, z. T. neuen Methoden (Kahn, Kolmer-Denney) angestellt wurden, klären mehr

Bei der großen Wichtigkeit der Frage der Bedeutung der Wassermannschen Reaktion aber bei der Lepra, möchte ich hier folgende Bemerkung einschieben: Auffallend ist bei der Lepra zweifellos die Häufigkeit der positiven Wassermannschen Reaktion im allgemeinen, im besonderen bei der Hautlepra gegenüber der Nervenlepra. Cooke sprach sich nun (1919) nach Bearbeitung einer sehr großen einschlägigen Literatur dahin aus: „daß zwar ein größerer Prozentsatz der positiven Wassermannschen Reaktion auf die gleichzeitig vorhandene Syphilis beruhe, daß diese aber nicht den im allgemeinen überhohen Prozentsatz erklären könne. Man müsse annehmen, daß die Leprainfektion das Auftreten von Substanzen im Blute veranlaßt, welche die Wassermannsche Reaktion geben können, und die in der Knotenlepra häufiger vorkommen als in einer Nervenlepra.“ Damit stimmen Untersuchungen Muirs bei Kindern überein. Von 104 Kindern lepröser Eltern waren 58 leprainfiziert, und von ihnen hatten 62% positiven Wassermann, von den anderen, nicht leprösen 46 Kindern aber nur 17%! „Wenn die Rate dieser letzteren Gruppe ungefähr der der durchschnittlichen Syphilis in der Bevölkerung entspricht, so ist die Rate der ersten leprösen Gruppe doch so außerordentlich viel höher, daß diese Erhöhung nur auf Leprawirkung zurückgeführt werden könne, da nach allem Ermessen weder eine syphilitische Vererbung noch Infektion vorlag.“

Bei der Schwierigkeit des bakteriologischen Nachweises im Beginn der Erkrankung wird man in zweifelhaften Fällen gut tun, bei klinischer Annahme einer Leprainfektion mit der sonst ganz gefahrlosen Behandlung zu beginnen, ohne die bakteriologische Sicherstellung abzuwarten. Die Segregation braucht in solchen Fällen nicht angeordnet zu werden, da eine Ansteckungsgefahr bei solchen Initialerscheinungen ja nicht besteht, wie auch Muir angibt. Auf die Frage der Zwangssegregation ist hier nicht der Ort einzugehen, ich möchte aber doch als sehr wichtig anführen, daß in Molokai die Neugeborenen von leprösen Eltern in der Leproserie seit einigen Jahren und jetzt ganz strikte sofort nach der Geburt, möglichst in der ersten Stunde, von ihnen isoliert und in nachahmenswerter Weise mit vorzüglichem Erfolge aufgezogen werden. Hansen hielt übrigens seinerzeit eine solche Isolierung, d. h. Trennung von der Mutter und künstliche Ernährung der Säuglinge durchzuführen, für unmöglich. In Europa wäre ersteres gewiß auch viel schwieriger.

---

oder minder nur die Syphilisdiagnose und die Notwendigkeit antisyphilitischer Behandlung der Leprösen. Muchow und Levy glauben gefunden zu haben, daß ein Alkohol-Kochsalz-Extrakt eine spezifische Reaktion bei der Lepra gibt (51), und Kolmer behauptet, daß, während er nach der alten Methode bei nicht syphilitischen Leprösen 7,2% positive Reaktionen hatte, er mit seiner neuen Methode nur negative bekam. Seine komplementbindende Reaktion gäbe mit der Lepra keine falschen Resultate. Arch. f. Derm., Philadelphia, 1923, Bd. 8, Nr. 1, Amer. J. of Syph., Bd. 6, S. 82 u. 96. Es wäre außerordentlich wichtig, wenn sich diese Angaben als richtig erweisen würden.

Von 219 in 15 Jahren (von 1910—1924) geborenen Kindern, worunter 9 Totgeburten, starben 57 in den ersten beiden Jahren; keines davon hatte Lepra. 1 Kind bekam Lepra mit 19 Monaten (Hasseltine, „Studies upon Leprosy"), und glaubt Hasseltine, „daß dieses Freibleiben von Lepra solcher isolierter Kinder lepröser Eltern (in 181 Fällen waren beide Eltern leprös, und nach Sugai sind ja besonders auch die Hoden überaus häufig leprös erkrankt) beweist, daß der Kontakt mit Erkrankten ein wichtigerer Faktor sei als Vererbung"[1]).

Wir dürfen uns also in Zukunft nicht damit begnügen, durch Zwangssegregation, deren sehr ungenügende Resultate man wieder in Hawai wie auf den Philippinen bis vor wenigen Jahren erkennen mußte (s. weiter unten), möglichst Lepröse zur Behandlung heranzuziehen, sondern das Problem für die nächsten Jahrzehnte ist, in den lepradurchseuchten und -bedrohten Gegenden und Ländern dem Volk verständlich zu machen und ihm die Überzeugung beizubringen, daß die Lepra geheilt werden kann, wenn die Behandlung frühzeitig eingeleitet wird. Daß man aber die Kranken sofort nach dem Auftreten irgend welcher verdächtiger Symptome zur Behandlung bringt, dafür wird eben das beste und eindruckvollste Mittel sein, daß man solche geheilte Fälle bekanntmacht und dieselben womöglich ad oculos demonstriert, sei es in natura oder im Bilde (Film). Man sage nicht, daß das Volk die Frühfälle nicht erkennt. In lepradurchseuchten Ländern kennt das Volk die Krankheit recht gut (siehe den S. 42 angeführten Fall), und in bedrohten Gegenden sollte man alles versuchen, sie darüber aufzuklären.

Von Hawai, den Philippinen, Indien, Kamerun und anderen Orten wurde schon gemeldet, daß der schnell verbreitete Ruf des Chaulmoogra-Esters als eines schmerzlosen, wirklichen Heilmittels der Lepra sehr bald den Erfolg hatte, daß die Kranken sich freiwillig zahlreich in den Leproserien meldeten, viel zahlreicher, als man sie vorher durch die Zwangsmaßregeln erfaßt hatte. Wenn man sich nur überall die Mühe gibt und die nötigen Mittel für gut gehaltene Leproserien resp. Kolonien, wie solches speziell in Hawai

---

[1]) Immerhin sind die Befunde Sugais und Mononowes auffällig, die 1911 bei ihren Blutuntersuchungen an 6 Neugeborenen: 3mal lepröse Veränderungen an der Plazenta, 4mal in dem Gewebe derselben und 5mal im Blute der Nabelgefäße und dem zirkulierenden Blute der Neugeborenen Leprabazillen gefunden haben. Es wäre danach wichtig, das Blut Neugeborener von leprösen Eltern in Intervallen daraufhin zu untersuchen! (Referat der Dermat. Wochenschrift aus der Japanischen Zeitschrift für Dermatologie und Syphilis, 1911.)

eingerichtet ist, zur Verfügung stellt, wird es vielleicht bald dahin kommen, daß, wie Muir optimistisch meint, in 10 Jahren 75% der Leprakranken Indiens geheilt sein werden. Daß es möglich und nützlich ist, ohne Leproserien für die arme verseuchte Bevölkerung, und klar umschriebene Gesetzesvorschriften für die Wohlhabenden, wie wir sie in Deutschland durch Kirchner besitzen, die Behandlung erfolgreich durchzuführen, kann ich nach meinen Erfahrungen in Ägypten nicht glauben. Es kommt darauf an, daß die Behandlung der Kranken bis zur Heilung resp. mindestens bis zum Verschwinden der Ansteckungsgefahr durchgeführt werden kann, und sie dafür unter fester Kontrolle stehen. Wir können nie darauf rechnen, daß die Patienten freiwillig bis zum Schluß aushalten. Sehen wir es doch bei gebildeten europäischen Kranken, bei chronischen Krankheiten zumal, daß sie fast niemals bis zur definitiven Heilung in der Behandlung ausharren. Wie kann man dies dann bei tieferstehenden Völkern erwarten? Wenn sie eine gewisse Besserung erlangt haben, wird es ihnen über und halten weiteres für lästig und überflüssig. Bei der Lepra ist es aber unter keinen Umständen überflüssig, da es bei nicht abgeschlossener Behandlung sehr bald oft Relapse gibt (abgesehen von einer gewissen Anzahl unheilbarer Patienten) und sie damit eine erneute Infektionsgefahr für die übrigen bilden. Ohne feste Leproserien und Kontrolle würde es mit der Lepra in durchseuchten Gegenden so werden, wie es jetzt überall mit der Tuberkulose und Syphilis ist[1]); die Wohlsituierten würden so ziemlich gebessert, teilweise geheilt werden, die Ärmeren und Armen würden ohne Zwang kaum eine durchgreifende Kur bis zum Enderfolg durchhalten (siehe die Äußerung Bellones). Ja, sie werden es oft gar nicht können, wenn sie für ihre Ernährung arbeiten müssen. Sie werden immer ein erbärmliches Leben führen und den anderen nicht nur zur Last fallen, sondern dauernd bedrohliche Infektionsherde bilden. Die Seuche würde also nie ganz ausgerottet werden, und das soll doch das Ziel sein, und kann es sein, da sie resp. ihr Erreger, nur beim Menschen vorkommt, wie

[1]) Muir hält die Errichtung zahlreicher Dispensaires für genügend. Natürlich ist es besser als gar nichts, aber aus den angegebenen Gründen halte ich solche Bekämpfung der Lepra nicht für genügend. Auch ich habe seinerzeit in Ägypten für die Bekämpfung der Lepra durch Behandlung derselben plädiert, weil meine Gesetzesvorschläge nicht angenommen wurden. Ich kann dies aber nach meinen Erfahrungen durchaus nicht für genügend und richtig halten. Die Lepra würde auf diese Weise nie zum Aussterben gebracht werden.

dies bei keiner anderen Seuche der Fall ist. Dabei hüte man sich, worauf ich glaube doch hinweisen zu sollen, zu meinen, daß man in Europa, speziell auch in Zentraleuropa, gegen Lepra gefeit sei. Schon gibt es, ganz abgesehen von den Ländern der Peripherie Europas im Süden und Osten, in England, Italien, besonders auch in Frankreich, durch den nahen Verkehr mit seinen afrikanischen Kolonien über Marseille usw. im Süden, aber auch anderwärts, speziell in Paris (300 Lepröse)[1]), eine nicht so ganz unbedeutende Anzahl Leprakranke, teils fremder, teils durch den Krieg hergeführter, teils solcher, die sich bei dem großen Überseeverkehr mit Lepraländern infiziert hatten, z. T. ohne es zu wissen. Aber es sind auch schon einige autochthone Fälle gemeldet aus beiden Ländern[2]) von Leprakranken, die nie das Land verlassen, sondern sich im Inland z. T. auf unbekannte Weise infiziert hatten. Während Radcliff Crocker (Lepra, 1900) noch berichtet hatte, daß in England bisher noch kein einziger autochthoner Fall bekannt geworden sei (im ganzen waren damals etwa 100 Leprafälle dem ständigen Leprakomitee genau bekannt), führt Mac Lead (52) 4 Fälle an, die sich in England infiziert hatten. Nach Marchoux soll Mac Mahon gleichfalls über einen Fall berichtet haben, der London nie verlassen und nie einen Leprösen gekannt haben wollte (3. I. L. K.).

---

[1]) Hauptsächlich Ausländer, eine genauere Kontrolle scheint aber nicht zu existieren. Auch in Marseille jährlich etwa 20 Fälle (abgesehen vom Militär und von der Kriegszeit), eine Zahl, die Dr. Vigne wohl für zu niedrig hält (in 4 Monaten waren in der Gesellschaft für Medizin und Hygiene der Kolonien 8 neue Fälle vorgestellt). Auch in Toulouse gibt es immer eine Anzahl Lepröser, hauptsächlich aus Spanien kommend, die z. T. hin und her ziehen und schwer aufzufinden sind. Auch in anderen Gegenden werden vereinzelte autochthone Fälle gefunden, besonders im Südosten Frankreichs. In den Alpes Maritines, wo Ballestre bei einer offiziellen Nachforschung nur 33 Fälle gefunden hatte, fand Boinet (Nizza) z. B. privatim 1913: 40 (mit lebenden Fällen Ballestres zusammen 59 Fälle im ganzen), die aus den verschiedenen Tälern aller Teile der See-Alpen stammten. In einem Dorf, von welchem Ballestre nur einen wahrscheinlichen (!) Fall meldete, sah Boinet 6 Fälle (davon 5 in einer Familie!) (3. I. L. C.).

[2]) Auffallenderweise hat Colonel G. P. James auf der 3. I. L. K. angegeben: In den letzten 25 Jahren hätte die englische Regierung nur von 24 Leprafällen offiziell Kenntnis erhalten, alle eingeschleppt in England, und 1—2 in Schottland. Im Laufe einer viel längeren Periode habe sich kein neuer Fall gezeigt, von dem man mit Sicherheit sagen könne, er hätte seinen Ursprung in England. Und es sei sicher, wenn ein solcher Fall vorgekommen wäre, so wäre er offiziell bekannt geworden. Wie reimt sich das zusammen (?).

In Deutschland ist die Zahl der bekannten Leprakranken noch sehr gering[1]), aber unser Seeverkehr mit infizierten Ländern ist schon wieder bedeutend gestiegen und muß steigen, wenn wir wieder in die Höhe kommen wollen; und auch über Land stehen wir vielfach mit mehr oder minder durchseuchten Ländern in Verkehr, so daß auch wir durchaus auf der Hut sein müssen. Es wäre grundverkehrt, sich darauf zu verlassen, daß Zentral-Europa, speziell Deutschland, nicht wieder von einer schleichend einsetzenden, aber nicht minder gefährlichen Invasion heimgesucht werden könnte, wie auch die Leprakenner England, Frankreich vor allzu großer Sicherheit in dieser Beziehung gewarnt haben. Die große Gefahr bei der Lepra ist ihre lange Inkubationsdauer. Wenn dieselbe im allgemeinen auf 3—5 Jahre angenommen wird, so sind doch zahlreiche Fälle mit kürzerer und viel längerer Dauer bekannt, und bei ihrem insinuösen Verlauf kann man fast mit Sicherheit darauf rechnen, daß sie in einem leprafreien Land anfänglich vielleicht jahrelang nicht erkannt wird. (S. oben den Fall Unnas.)

Was nun noch die Art der Anwendung und Dosierung des Chaulm. Äth. E. anbetrifft, so werden sich dieselben nur in gewissen

---

[1]) Immerhin sind in Deutschland in den letzten 5 Jahren seit dem Friedensschluß 37 neue Fälle bekannt geworden bei durchschnittlichem Jahresbestand von 12 nach gütiger Mitteilung des Reichsgesundheitsamtes (über das Memeler Lepraheim siehe frühere Fußnote), die scheinbar alle zur See (meistens zurück) gekommen sind, einige nur vorübergehend. Davon im ganzen 27 aus Südamerika (12 aus Brasilien, 7 aus Kolumbien und 3 aus Portugal, 1 aus Nordamerika). Eine Kontrolle der über Land Reisenden (im Osten von uns sind alle Länder mehr oder minder stark verseucht) existiert nicht und dürfte jedenfalls sehr schwierig durchzuführen sein; so werden daher von Osten kommende Lepröse sich mindestens längere Zeit der Kenntnis der Behörden entziehen können. (Nach Olpp [Kl. W., 1922, Nr. 47] soll bei einem Soldaten, der 19 Jahre von der Infektionsquelle entfernt war, im Schützengraben Lepra zum Ausbruch gekommen sein.) Auffallend erscheint es immerhin, daß gar keine Infektion als von unseren östlichen Nachbarländern und dem Balkan (Türkei und Spanien) herrührend, gemeldet ist. Neuerdings wird erzählt, daß in Breslau 2 Kinder an Lepra erkrankt seien (nach Infektion durch Perserteppiche [?]). Es wäre wohl zu erwägen, ob es nicht an der Zeit ist, vor allem unsere Seefahrer und Auswanderer (nach Südamerika) auf die Lepra und ihre Ansteckungsgefahr aufmerksam zu machen, sie zu warnen, speziell mit Leprösen im Haushalt zu leben und näher zu verkehren. Ja, es würde vielleicht angezeigt sein, Auswanderer, die in besonders durchseuchte Länder gehen, mit aus leprösen Knoten gewonnener Vakzine prophylaktisch zu impfen, wie es nach Mitsuda mit den Pflegern in den Leprahospitälern Japans mit Erfolg geschieht.

Grenzen angeben lassen und müssen sich stets nach dem vorliegenden Falle und auch nach dem benutzten Präparat richten.

Was zunächst das letztere anlangt, so scheint das „Antileprol Bayer", das erste der Art, auch heute noch das empfehlenswerteste zu sein, was die Güte und Reinheit der Drogen selbst, die chemische Verarbeitung, therapeutische Wirksamkeit und Geringfügigkeit unerwünschter Nebenwirkungen und Haltbarkeit anlangt. Wenn man die verschiedenen Berichte über Leproserien durchsieht, hat man den Eindruck, als ob manche nicht so ganz den Anforderungen entsprechen; die mit dem Antileprol erzielten Erfolge scheinen gleichmäßiger und die Reaktionen und Beschwerden der Patienten im ganzen geringer zu sein. Es ist auch wahrscheinlich, daß die Präparate gewisse Verschiedenheiten bieten, da es sich nicht um einen kristallisierbaren chemischen Körper handelt, sondern um ein Gemenge verschiedener Säuren, die zur Darstellung der Ester dienen und selbst nicht absolut rein darstellbar sind (nach den früher angeführten Berichten aus Hawai u. a.).

Während nun in Molokai und Culion die intramuskulären Injektionen vorgezogen werden (mit Kreosot und Jod oder Kampfer), in Dosen bis 0,5 ccm 1mal wöchentlich, empfahl Muir (53) mit intramuskulären Injektionen zu beginnen, um dann später, wenn keine stärkeren Reaktionen auftreten (er steigt dabei allmählich von 0,25 ccm wöchentlich 1mal, evtl. 2mal, auf 2,0 ccm), dazu noch intravenöse Injektionen zu machen von 0,5 ccm wöchentlich 1mal und steigt um 0,25 bis 2,5 ccm evtl. 4—5mal wöchentlich und steigt auch evtl. mit der intramuskulären Injektion auf 3—4 ccm. Er legt dabei mit Recht außerordentliches Gewicht darauf, daß man ganz besonders vorsichtig ist (häufige Temperaturmessung, evtl. 4mal täglich) und sonst sich nach der individuellen Toleranz richtet und die Dosis langsam vorgehend danach bemißt! Im ganzen geht er also evtl. auf 15—16 ccm wöchentlich! — Von den intravenösen Injektionen ist Muir später jedoch wieder zurückgekommen. Es ist auffällig und gibt zu denken, daß, wie ich berichtete, Rogers und Muir in Indien, die Ärzte in Hawai, Culion und manche andere, die selbst oder anderweitig bereitete Hydnokarpus- und Chaulmoogra-Äthylester intravenös injizierten, über das gar nicht seltene Auftreten bedrohlicher Hustenparoxysmen und anderer schwerer Erscheinungen danach klagten und die intravenösen Injektionen praktisch deshalb gänzlich aufgaben. Demgegenüber hört man wieder von anderen Ärzten, die andere Präparate, und zwar besonders das „Antileprol", zu den intravenösen Injektionen benutzen, durchaus keine solchen Klagen über derartige schwere Zufälle danach bei vorsichtiger Applikation, vielmehr rühmen und empfehlen dieselben sie lebhaft wegen ihrer prompten und intensiven Wirkung; so die früher genannten: Fisher, Corlett, Rodriges Arjona, Rodriges Lopez, Galaz, Ortiz.

Betreffs der Dosierung wird im allgemeinen für innerliche Gaben 5 bis 6 (bis 8) als tägliche obere Grenze angenommen; für Injektionen 1,5—2 ccm 1—2mal wöchentlich. Es erscheint immerhin fraglich, ob überall — besonders die intravenösen — Injektionen durchgeführt werden können bei der meistens sehr langen Dauer der Behandlung. Man wird gelegentlich gezwungen sein, mit der Art der Applikation abzuwechseln.

Da, wo die Regelmäßigkeit, vor allem die nötige Kontrolle über die

Patienten nicht erreicht werden kann, wie das bei meiner Poliklinik in Kairo nicht möglich war, wäre die Anwendung der Kapseln (die ja allerdings noch beträchtlich teurer sind) vorzuziehen. In manchen Fällen wird sie überhaupt vielleicht vorzuziehen sein. In Kingston (Jamaika) zum Beispiel hat man in der Tat die orale Darreichung des Antileprol den Injektionen vorgezogen. Da aus den Auszügen der offiziellen Berichte über das Lepraheim daselbst, die auch sonst sehr bemerkenswert sind, welche der Act. Superint. Med. Off. Dr. Ross die Güte hatte mir zu senden, auch ganz unzweideutig hervorgeht, wenn sie auch keine statistischen Daten geben, wie sehr dort das Antileprol nach etwa 10 Jahre langer Anwendung geschätzt wird, mögen hier einige Bemerkungen aus denselben angeführt werden. Wertvoll ist es auch an ihnen, daß sie von verschiedenen sehr erfahrenen Beobachtern stammen.

Es heißt in dem Rapport vom 31. März 1914 (zunächst: die Behandlung mit Nastin wurde nach einem ehrlichen (fair) Versuch aufgegeben):

„Das Antileprol habe ich über 2 Jahre mit sehr ausgezeichnetem und erfreulichem Erfolg gebraucht. Ich möchte dabei bemerken, daß ich während der letzten 16 Jahre dauernd Chaulmoograöl angewendet habe — mit sehr wechselndem Erfolg. Es scheint, daß dies daher kommt, daß die Lieferung von reinem Öl unzuverlässig war und gefälschte Öle auf den Markt gebracht wurden . . . (!)

Das Antileprol hat sich in diesem Asyl als die beste Behandlung bewährt, die ich kenne. Meine Resultate fallen mit den von Robin-Island (Südafrika) angegebenen zusammen. Die Droge wird sowohl intramuskulär wie intern in kleinen Kapseln angewendet.

Ich hoffe bald um die Entlassung einiger geheilter Patienten nachsuchen zu können.“ M. D. Neish M. D., Med. Superint.

Rapport vom 31. März 1915:

„Die Behandlung mit Antileprol ist während des Jahres bei passenden Fällen fortgesetzt worden. Wenn die Droge in Fällen angewandt wird, die sich in frühen Stadien der Krankheit einfinden, so sind die Resultate ausgezeichnet und außerordentlich ermutigend. — Die Zufuhr des Öls von Indien verspätete sich während des Krieges.“ M. D. Neish M. D., Med. Superint.

Rapport vom 31. März 1916:

„Ich berichte mit Vergnügen, daß Antileprol das ganze Jahr hindurch unter Aufsicht gebraucht wurde und fortfährt, die hoffnungsvollen und ausgezeichneten Resultate zu realisieren, die Dr. Neish in seinen Berichten von 1915 und 1916 gemeldet hat. Es wird in Kapseln gegeben, durch welche Methode, meiner Meinung nach, gastrische Störungen in hohem Maße reduziert werden; und meine eigenen Beobachtungen führen mich zu dem Schluß, daß diese Droge, wenn die Behandlung in frühen Fällen begonnen wird, eine sehr bemerkbare Kraft hat, die Knoten zu resorbieren und die zerstörten Gewebe wieder zu beleben. Keine andere Form der Applikation scheint mir so gleichförmig ausgezeichnete Resultate zu geben, was möglicherweise daher kommt, daß die Patienten diese Methode für eine längere Periode ertragen als Mixturen und subkutane Injektionen. Verschiedene Patienten wurden nach dem Gesetz 15, 1896, und einer unter Gesetz 8 entlassen. Ihr Zustand war in hohem Grad dem ausgesprochen wohltätigen Effekt der sorgfältigen und kontinuierlichen Darreichung der Droge zu verdanken.“ I. Huntly Peck, Ag. Med. Attend.

Rapport vom 31. März 1922:

„Chaulmoograöl wurde in verschiedenen Formen während dieses Jahres gebraucht. Verschiedene subkutane Injektionen wurden gemacht. Merkliche Besserung wurde in den Fällen beobachtet, die mit der Injektion eines Chaulmoograölpräparates behandelt wurden, das mir von Frankreich in beschränkter Menge geschickt war, weshalb die Behandlung nicht fortgesetzt werden konnte . . .

Ich bin überzeugt, daß die Antileprolbehandlung sehr gut tun würde, wenn die Kapseln, die vor dem Kriege geliefert wurden, erhältlich wären. Die Patienten sind imstande, eine lange kontinuierliche Behandlung durchzumachen, frei von allen gastrischen Störungen; die gegenwärtige Lieferung des ‚sogenannten' Antileprols kommt nicht an das echte heran."

I. Huntly Peck, Med. Superint.

Rapport vom 30. Okt. 1925:

„Mein Urteil über die Behandlung mit Antileprol ist das, daß es gleichmäßig zufriedenstellende Resultate bei der Krankheit gibt."

G. P. Campbell, Med. Attend.

Betreffs der Technik der Injektionen wird man, um die Beschwerden der Patienten und die heftigen Reaktionen möglichst zu vermeiden, stets besonders darauf genau zu achten haben, daß die Nadeln haarscharf und spitz und möglichst kleinkalibrig sind, sodann, daß man bei intramuskulären Injektionen nicht durch Unachtsamkeit in ein Gefäß injiziert; bei intravenösen Injektionen, daß man nicht ungewollte Verletzungen macht und ins Gewebe injiziert und vor allem sehr langsam injiziert. Man hat den Eindruck, als ob diesen so selbstverständlichen Vorschriften in praxi nicht immer die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Warum aber wöchentlich, wie manche Lepraärzte verlangen, nur einmal 0,5 g injiziert werden dürfe, will mir nicht recht einleuchten. Bequemer ist es natürlich einmal die Woche, und in großen Leproserien schwer, öfters zu injizieren; wenn aber von den Kapseln 5 g pro Tag anstandslos vertragen werden, scheint doch dieselbe Dosis wöchentlich nur einmal als Injektion sehr gering, wenn auch die einzelne Dosis nicht höher gewählt werden soll. Wie wir sahen, steigt Muir in der Tat gegebenenfalls bis auf 15—16 ccm die Woche! Andererseits wird man sich bei alten Fällen vor zu großen Dosen hüten müssen, um nicht schwere Reaktionen zu erhalten, wie Rogers, Lie u. a. einzelne Fälle der Art mitgeteilt haben, was im allgemeinen bei frischen Fällen weniger zu fürchten sein wird. Nebenbei würde man darauf zu achten haben, ob nach den Beobachtungen von Parro und Santos in Agua de Dios (siehe oben) nicht eine gewisse individuelle Disposition bei den Reaktionen mit im Spiel ist. Betreffs der ver-

suchten Mischungen, die ich anführte: mit Kreosot, Kampfer, Jod, Thymol, Eukolyptol usw., die bis auf einen kleinen Zusatz von 1 % Jod in Hawai wieder verlassen wurden, während in Culion anscheinend die Kreosotkampfermischung und Kreosotjodmischung in geringen Dosen (0,5 %) beibehalten wird, ist zu bemerken, daß diese Mittel von denen, die sie anwenden, selbst nur als Adjuvantia der Äthyl-Ester angesehen werden. Ihre Benutzung ist mehr einer persönlichen Empfindung überlassen, als daß sich bestimmte Indikationen und Vorteile für sie anführen lassen[1]). — Die Hauptsache und das im Grunde allein Wirksame sind die Äthyl-Ester, und kommt es darauf an, die Injektionen danach möglichst so zu machen, daß sie keine besonderen Schmerzen, weiterhin keine Depots, und besonders keine schweren anderen Lokal- und Allgemeinreaktionen verursachen. Mischungen und Fälschungen[2]) werden im Handel gewiß mitunterlaufen! Das Öl sollte deshalb immer in Stichproben wenigstens auf seinen Gehalt an Chaulmoograöl und Hydnokarpussäure geprüft werden.

Selbstverständlich wird man bei Einleitung der Behandlung der Leprapatienten auf das Vorhandensein anderer spezieller Infektionskrankheiten zu achten haben, besonders der Tuberkulose, Syphilis (siehe oben) und auch der Nephritis. Nach allen Untersuchungen starben die meisten Leprösen an Nephritis und besonders an Tuberkulose (in ca. 30 % der Todesursachen) und schwankte

---

1) Kontrollinjektionen von Kreosot mit Olivenöl gaben Muir z. B. wenig Besserung und bewiesen, daß der spezifische Effekt dem Hydnocarp. Äth. E. zuzuschreiben ist (l. c.).

2) Es ist in dieser Beziehung die Angabe Hollopeaus wichtig (Lepra, 1900, S. II/2), daß nach den Untersuchungen von Georges Després das Chaulmoograöl bereits auf den indischen Märkten falsifiziert ist: mit Butter, Tierfett, Arachis-, Kokosnuß-, Rizinus-, Sesam-, Leinsamenöl. Read stellt in China fest, daß die Chaulmoograölproben dort oft bis 50% (!) gefälscht seien (wahrscheinlich mit Sojabohnenöl) und hebt als durchaus wesentlich hervor, daß man reines und ungefälschtes Öl erhält; und zwar sei das vorzuziehen, was durch kalte Pressung erhalten wird, welches auch bei gewöhnlicher Temperatur flüssig bleibt und besser ist als das bei Hitze gewonnene (54). Bemerkenswert ist auch in dieser Beziehung, daß Sonza Aranjo, der privatim die Leproserien in Guyana und Trinidad besuchte, erzählte, daß Dr. Wiese gerade 1 Liter Äthyl-Ester erhalten hatte, „eine dicke grünliche Flüssigkeit, die nach Farbe und Aussehen sehr verschieden war von der, die sie aus London in Para (Brasilien) erhielten" (siehe auch weiter oben von Beaujan über Fälschung des Öles). Kalte Pressung und Präparierung zieht auch Muir vor.

die Häufigkeit derselben unter den Todesursachen z. B. in Culion in früheren Jahren von einigen 20 % bis 52 % in den ersten 6 Monaten 1922. Dieser außerordentliche Anstieg dort ist aber zum großen Teil darauf zurückzuführen, daß die Diagnose eine bessere wurde, resp. daß seit 1922 die Todesursachen durch Autopsie kontrolliert werden. (Siehe die oben angeführten Mitteilungen Laras.) Das häufige Zusammentreffen von Lepra mit Tuberkulose scheint in Culion besonders verhängnisvoll zu sein. Man muß annehmen, daß in Culion ein besonderer Grund für diese große Verbreitung vorliegt. Man wird dabei vielleicht an die von Embrey als ungenügend erklärte Ernährung denken (s. oben). In allen vorliegenden Studien über Viszerallepra von Schäffer (l. c.), Sugai und anderen ist gerade bei der Lepra die Abwesenheit der Leprabazillen in der Lunge hervorgehoben gegenüber ihrer Anhäufung in den blutbildenden Organen: Leber, Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen und -gefäßen, und Sugai (Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 57, H. 41) ist sogar der Ansicht, daß die „Leprabazillen niemals eine vorher gesunde Lunge angreifen[1])“. Lukens u. a.[2]) haben, während bei Lungentuberkulose im allgemeinen von Rogers und Lindenberg bei ihren Versuchen ad hoc keine günstige Wirkung von Chaulmoograpräparaten bei Tuberkulose beobachtet wurde, angegeben, daß sie bei mehreren hundert Fällen durch tropfenweises Einträufeln von Chaulmoogra-Olivenöl (10—20%) in die Trachea bei Larynxtuberkulose durchweg gute Erfolge erzielten. Ebenso wichtig bei der Einleitung der Behandlung wie die Erkennung der Tuberkulose ist die einer etwaigen Syphilis, Nephritis u. a.[3]). Betreffs der Syphilis ist andererseits eine genaue Kenntnis der Lepra ganz besonders notwendig, damit dieselbe nicht etwa bei positivem Wassermann, der ja auch bei Lepra, wenn auch in sehr wechselndem Prozentsatz, am häufigsten bei Knoten vorkommt, übersehen wird (s. den oben zitierten Fall von Unna und Plaut und die Angaben Muirs [S. 8 u. 44]). Wenn Lara und seine Kollegen durch die gefundene Erhöhung der Sterblichkeit zu dem Schluß kommen: „Dies spricht mit Deutlichkeit für die Notwendigkeit, die Fälle für die Behandlung auszuwählen, und sie wissenschaftlich zu

[1]) Sugai fand bei 4 Leprösen in der Mund-, Nasen-, Rachenhöhle überall kleine Knötchen, und im Larynx und den Speicheldrüsen viele Bazillen. Der untere Teil der Trachea war aber, wie auch Muir angibt, immer frei (55). — [2]) J. Am. Med. Ass., 1922, Nr. 78 u. 79. — [3]) Man hüte sich dabei wie überhaupt vor jeder Polypragmasie bei der Behandlung.

betreiben", so ist das bei einer überall zu fordernden individuellen Behandlung ja eigentlich eine Selbstverständlichkeit. Sie wird aber in solchem Massenbetriebe wie in Culion schwer durchzuführen sein. Schlimmer steht es noch um die Leprösen in Indien, für die nach den Klagen der Ärzte bislang außerordentlich wenig geschah. Erst vor kurzer Zeit, 1923, hat sich eine Gesellschaft in Indien selbst für die Leprabekämpfung, für die — nach Rogers — 100000 — nach Muir — 500000 bis 1 Million Leprösen — gebildet[1]). Amerika ist England mit seiner jetzt vorbildlichen Ausgestaltung der Kolonie und des Hospitals auf Hawai vorausgegangen, der bereits eine zweite, ebenso vorzüglich ausgestaltete für die U. St. Nordamerikas in Carville, seit der Übernahme des Lousiana-Leprosy-Homes, Januar 1923, gefolgt ist[2]), denen die in Culion wohl nachstreben wird, und England, das so unendliche Schätze aus Indien bezieht, wird moralisch nicht umhin können, es Amerika in dem Kampf gegen die Lepra[3]) über kurz oder lang gleichzutun. Die Grundlage für die Bekämpfung der Lepra und ihre Behandlung ist selbstredend die, daß der Staat dieselbe in durchseuchten Ländern in die Hand nimmt, und er müßte darauf bedacht sein, daß nicht allein die Ernährung in den betreffenden Krankenhäusern und Leproserien eine ausreichende, sondern daß auch die Anlage, die Wohnverhältnisse und die Ausstattung nicht nur eine hygienisch einwandfreie ist, sondern daß auch auf die seelische Verfassung und das Wohlbefinden der Insassen (Arbeit, Unterhaltung, Freude!) in der ganzen Führung der Anstalt nach dem oben besprochenen nicht nur aus humanitären, sondern auch aus therapeutischen Gründen gebührend Rücksicht genommen wird. Die zwangsweise dort zurückgehaltenen Kranken

---

1) Für die große Verbreitung der Lepra in Indien spricht die auch sonst wichtige Tatsache, daß unter den 60 Personen der Schule für Tropische Medizin in Kalkutta 8% gefunden wurden, die anästhetische Lepraflecke hatten, ohne es zu wissen (56).

2) Aufgenommen wurden zunächst 172 Lepröse, 100 weitere sollten folgen. Insgesamt berechnet man die Leprakranken in den U. St. auf gut 1000 (58). Auch diese Kolonie soll eine Musteranstalt werden.

3) Erst Juli 1923 wurde in Indien die Brit. Empire Lepros. Relief Assoc. gegründet, wobei konstatiert wurde, das Britische Reich habe viel mehr bekannte Lepröse als irgend ein anderer Staat der Welt, tue aber proportionell viel weniger für sie als die U. St. Amerikas. Von den Erkrankten sind weniger als 5% in irgend einer Weise versorgt, und davon erhält in den hauptsächlich affizierten Ländern, in Indien, Tropisch-Afrika und Westindien, nur ein kleiner Teil Chaulmoograölderivate (57).

sollen dort ein Heim finden, in dem sie ihren Freiheitsverlust nicht schmerzlich empfinden, sondern in dem sie sich in jeder Beziehung wohlfühlen, wie das in Molokai der Fall zu sein scheint.

Wenn wir nun über die anzuwendende Therapie im allgemeinen zu einer gewissen Klarheit gelangt sind, so bleiben doch für die zweckentsprechende Durchführung derselben noch manche Detailfragen zu eruieren.

So wird ein Punkt z. B. noch weiterer Aufklärung bedürfen, nämlich, ob es wichtig und vielleicht nötig ist, die Behandlung nach den bei der Lepra so vielfach beobachteten Remissionen und akuten Schüben zeitlich zu regeln. Barrera und Peña (Bogota) (59) haben besonders auf die akuten Phasen im Verlauf der Lepra aufmerksam gemacht und meinen, daß die Zeit der Ausbrüche frischer Knoten und Entzündungen (durch welche die Bazillen ausgeschieden werden sollen, was sie für eine natürliche Verteidigungsreaktion des Körpers gegen die Bazillen und deren Toxine halten, wie auch andere Leprologen), für die Behandlung besonders indiziert sei. Sie glauben dies auch aus vergleichenden Blutbildern und anderen Anzeichen aus ihren Untersuchungen während der akuten und solche der chronischen Phase entnehmen zu müssen. Man würde aber eher glauben wollen, daß gerade während der akuten Phase Injektionen, bei denen schon an und für sich stärkere Reaktionen auftreten, besser vermieden würden, wie auch nach Rogers Lipase-Theorie geratener scheint, oder doch nur in kleinen Dosen mit Vorsicht zu applizieren seien. Auch Muir plädiert dafür.

Er unterscheidet im Verlauf der Lepra drei Phasen: die erste, a), nennt er die Ruhe (the quiescent), in der die Bazillen sich zwar vermehren, die leprösen Affektionen an Haut und Schleimhaut zunehmen, aber keine Allgemeinsymptome als Zeichen einer Toxämie auftreten. Muir weist dabei mit Recht darauf hin, daß nicht, wie bei anderen Infektionskrankheiten, die große Zahl der Infektionskeime an sich eine Gefahr für den Patienten in sich birgt, die bei der Lepra ja ganz ungeheuerlich anwachsen. (Dies kommt daher, daß die Leprabazillen sich teilweise saprophytär im menschlichen Körper verhalten, speziell in den inneren Organen [Herxheimer].)

Die zweite, b), ist die der Reaktionen und Entzündungen mit Auftreten toxischer Erscheinungen, die durch den Zerfall leprösen Gewebes und Eindringen der Bazillen und Toxine in die Blutbahn veranlaßt werden. (Elimination der Bazillen.)

Die dritte, c) (wenn der Patient sie erlebt!), die der Resolution unter Nachlaß der Entzündungen und Allgemeinsymptome, in der die sich bildende Immunität sich mehr und mehr geltend macht (die schließlich zur Heilung führen kann).

Muir nimmt an, daß der Patient dabei in der zweiten Phase sensibilisiert wird und dadurch auch für allgemeine Schädigungen hyperempfindlich wird,

z. B. körperliche Anstrengungen schon Temperatursteigerung bewirken, und kleine Injektionen Äthylester viel stärker wirken als sonst große.

Solche Sensibilisierung würde auch durch Gifte, z. B. Jod, Darmtoxine, anderweitige Erkrankungen, Fieber usw., hervorgerufen (Ind. J. Med. Res., 1924, l. c.). Aus dieser Hypothese ergibt sich auch zur Evidenz, daß man — während die erste Phase keinerlei besondere Gefahr bringt — gerade in der zweiten (und zunächst auch der dritten) in jeder Beziehung nur mit großer Vorsicht — auch mit den Injektionen — vorgehen muß.

Nun muß man sich aber erinnern, daß diese „Phasen" sich nicht etwa schematisch oder auch nur irgendwie regelmäßig, sei es in ihrem zeitlichen Verlauf oder in der Ausdehnung und Stärke der Entzündungs- und anderen Erscheinungen, abwickeln. Die einzelnen Phasen können vielmehr ebenso wie die ganze Krankheit nach der Zeitdauer und Schwere außerordentlich verschieden verlaufen. Entzündungen können früh oder spät, leicht oder schwer einsetzen und kurzes oder auch lang anhaltendes schweres Fieber verursachen, ohne sonstige lokale Symptome (ähnlich wie bei der Miliartuberkulose!). Es können kurze oder lange Remissionen eintreten, die evtl. einer Heilung gleichsehen, die wieder von schweren Nachschüben gefolgt sein können. Kurz, in dem vielleicht Jahrzehnte dauernden Verlauf der Lepra kann sich uns ein so wechselndes und verschwommenes Bild bieten, daß wir von irgend deutlichen Phasen nicht mehr reden können. Andererseits kann sie auch wieder recht akut verlaufen, und ich erinnere dafür an den oben angeführten, nicht erkannten Fall des Mädchens in Hawai, der nach 2 Jahren unter dem Bild eines Typhus tödlich endete.

Wenn wir nun auch energisch auf frühzeitigste Behandlung dringen müssen, so ist es doch klar, daß wir noch für lange Zeit vorwiegend mit der Behandlung verschleppter Fälle zu rechnen haben. Und diese befinden sich wohl meistens gerade in Muirs zweiter Phase. Im allgemeinen kann uns demnach in der Praxis allein ein sorgfältiges Abwägen und eingehendste Berücksichtigung der individuellen Verhältnisse des Patienten die richtigen Wege weisen für die Therapie im allgemeinen wie speziell für die Dosierung des Medikamentes.

Wir dürfen zum Schluß auch eine andere Faktorengruppe bei der Behandlung der Lepra nicht unbeachtet lassen, der mit Recht mehr und mehr Bedeutung zuerkannt wird. Außer der unverkennbaren Wichtigkeit des etwa gleichzeitigen Bestehens anderer Krankheiten für die Erfolge der Therapie sind zunächst besonders die Ernährung, weiterhin aber auch alle sonstigen auf die Patienten wirkenden Faktoren, Klima, Arbeit, alle sozialen, Familien- und andere Lebensverhältnisse, kurz die gesamte Umwelt der Kranken von z. T. schwer oder gar nicht nachweisbarem, aber zweifellos nicht zu unterschätzendem Einfluß. Schon seit ältesten Zeiten haben

wir bei der Tuberkulose die Ernährung, das Klima, die Sonnenbestrahlung, Reinheit der Luft, Wohnungs- und andere Verhältnisse als überaus wichtig, wenn nicht als das Wichtigste erkannt. Betreffs der im einzelnen noch so wenig bekannten und neuerdings mehr beachteten Bedeutung der Ernährung[1]) möchte ich hier an die äußerst wichtigen Resultate der Versuche, die Leichtentritt über den Verlauf der Tuberkulose bei Meerschweinchen bei Zitronen- und Lebertranfütterung anstellte, erinnern (60).

Mit Zitronen gefütterte Meerschweinchen hatten eine bedeutend längere Lebensdauer als die Kontrolltiere, die nach starkem Gewichtsverlust zugrunde gehen, während die Zitronen-Meerschweinchen keine Kachexie zeigten, vielmehr Fett ansetzten und bei der Autopsie noch reichliche Fettreserve zeigten. „Es handelt sich bei ihnen nicht um eine akute Infektionskrankheit, sondern um einen mehr chronischen Prozeß, eine saprophytäre Form der Infektion.“ Ein solches Tier lebte noch 252 Tage post infect. mit 242 Gramm Zunahme im besten Allgemeinzustand! Es hatte nur bohnengroße geschwollene Inguinaldrüsen. Sonst zeigen diese Tiere die allerausgebreitetsten und schwersten Formen der Tuberkulose aller Organe; trotzdem ist die Ernährung und der Allgemeinzustand ein guter. Die Lebertranfütterung stellt dagegen nicht nur keinen Schutz für die tuberkulosegeimpften Tiere dar, sondern eine starke Schädigung; sie starben so rasch wie die Kontrolltiere unter großem Gewichtsverlust. „Speziell daraufhin mit Lebertran gefütterte Meerschweinchen (ohne Impfung) zeigen auch durchaus keinen Vorteil von dieser Fütterung. Sie sehen wie geölt aus, das Fell sträubt sich, und sie gehen unter schweren nervösen Erscheinungen kachektisch zugrunde.“

Was nun noch den Einfluß uns unsichtbarer Kräfte auf die Verschiedenheit der Wirkung von Medikamenten anbelangt, so ist dafür eine Mitteilung von Felke von ganz besonderem Interesse.

Bei der Bekämpfung der Malariarezidive mit Neosalvarsan hatten Felke und Rodenwaldt im Smyrna-Lazarett während des Krieges durchweg gute Erfolge; 1919 dagegen bei 500 Malariainfizierten unter 10 000 in Haidar Pascha internierten deutschen Soldaten mit genau derselben Dosierung absoluten Mißerfolg. In einigen Wochen bekamen sie alle Rezidive. Sodann berichtet Felke über Erfolge von Salvarsan- und Hg-Behandlung einmal bei einer Gruppe frischer Luetiker, die in recht guten Verhältnissen standen, die er 1918 in Smyrna behandelte, mit dem Erfolg, daß die Wassermannsche Reaktion bei 15 = 65,7% negativ wurde und bei 8 = 34,3% positiv blieb.

Bei ganz derselben Behandlung ebenfalls frischer Luetiker hatte er dagegen im Sommer 1919 in Rostock, wo die Ernährung nebenbei wieder im ganzen genügend war, das umgekehrte Resultat zu verzeichnen. Die Wassermann-Reaktion wurde nur bei 9 = 31% negativ und blieb bei 20 = 69% positiv[2]).

[1]) Siehe auch die weiter oben zitierten Angaben einiger Autoren über die bessere Wirkung der Antileproltherapie bei besserer Ernährung.

[2]) H. Felke, Refraktäre Syphilis und Antiluetika (61).

Felke kommt zu dem Schluß: „Es kann der so auffällig verschiedene Effekt der gleichen Therapie in beiden Fällen nur von verschiedenen konstitutionellen Bedingungen herrühren, soweit sie von der Umwelt abhängen" („Kondition" Tandlers, „paratypischer Anteil der Disposition" Siemens', „ökologische Faktoren," Ludovicis). Wie Lutz in seinen Studien über die Arsenfestigkeit sagt, daß „der Grund des Refraktärbleibens in unseren Fällen nicht in einer Arsenfestigkeit des Spirochätenstammes, sondern im Organismus der Patienten gelegen ist" („Zur Kenntnis der gegen salvarsanrefraktären Syphilis") (61). Finger hatte schon in seinen „Gedanken über die Wirkung unserer Antisyphilitika" 1912 (62) bemerkt (wie auch H. Mayer und Gottlieb), „der Endeffekt hängt nicht allein von dem therapeutischen Agens ab, sondern vom Organismus", und 1921 (63) sagt er, „der Erfolg oder Mißerfolg unserer Therapie hänge noch von einem 3. Moment ab, das sich völlig unserer Beeinflussung entzieht, einer inkomensurablen Größe: der Mitwirkung des Organismus des Kranken, einem Moment, ohne dessen Mithilfe sich alle unsere Medikation als ohnmächtig erweist". Man muß sich demnach fragen, ob nicht gewisse Verschiedenheiten nicht nur der Häufigkeit und Schwere der Reaktionen, sondern speziell der in verschiedenen Ländern und Völkern bei der Chaulmoograbehandlung beobachteten Erfolge, evtl. Mißerfolge, z. T. von solchen Einflüssen der verschiedenen Umweltfaktoren auf die Konstitution, wie auch der zeitlichen Disposition der Patienten abhängig sind, abgesehen von etwaigen Differenzen der Qualität der Drogen selbst, der mehr oder weniger sorgfältig individuell abgestuften Behandlung, der Ernährung usw.

Wenn ich hiermit diese Besprechung abschließe, so geht aus ihr, wenn wir auch sahen, daß es in der Therapie der Lepra noch manche nicht ganz geklärte Punkte gibt, die weiterer Aufhellung harren, doch so viel mit Sicherheit hervor, daß wir in den Äthyl-Estern des Chaulmoograöls ein Mittel besitzen, von denen das erste Präparat — das Antileprol — noch heute jedenfalls unübertroffen ist, das von fast allen Lepraärzten der großen Leproserien der Erde als unter den angegebenen Bedingungen und Kautelen vorzüglich wirksam gegen diese schrecklichste aller Seuchen anerkannt wird. Erst durch die Herstellung dieses Mittels ist eine rationelle, den heutigen humanen Anschauungen entsprechende, und tätsächlichen Erfolg verheißende Bekämpfung der Lepra ermöglicht worden.

Literatur.

1. Unnas Monatshefte für prakt. Dermatologie, Bd. 49.
2. Neissersches Archiv f. Dermat. u. Syph., Bd. 110.
3. Wiener Klin. W., 1923, S. 812.
4. Lancet, 1924, S. 543.
5. Ann. Derm. et Syph., 1923.
6. Maroc. Med., Juni 1923, 15/18.
7. Bull. Acad. Med., 1923, Bd. 90, Nr. 41.
8. Derm. W., 1922, Nr. 41.
9. Deutsche Med. W., 1900, Nr. 48.
10. Die Chemotherapie der Lepra und Tuberkulose. Deutsche M. W., 1923, Nr. 37/38.
11. Zschr. f. Unters. d. Nahrungsmittel, 1911, Nr. 22.
12. Brit. Med. J., 1922, Nr. 48.
13. J. Inf. Dis., 1920, 26.
14. Philipp. J. Science, 1923, Bd. 23, 6, u. 1924, Bd. 24, 1.
15. Über Behandlung der Lepra mit Thymol. Klin. W., 1923, Nr. 42.
16. Ind. Med. Research, 1923.
17. Zschr. f. Immunitätsforsch. usw., 1921, Bd. 32.
18. Med. Press., 1920, 18, 8.
19. Brit. Med. J., Juli 1923.
20. Philipp. J. Science, 1923, S. 543.
21. Transact. East Assoc. of Trop. Med., V. Kongreß, Singapore, Sept. 1920.
22. Klin. W., 1925, Nr. 18.
23. Mosk. J., 1924, Bd. 14, 3.
24. Ann. Ref. Med. Res. Inst., 1922, S. 36.
25. Derm. W., 1924, Nr. 29.
26. Tratam. e. proph. d. Lepra. Scienc. Med. Ris., 1923, Vol. 1, 2.
27. Note on treatm. of Lepr. Chin. Med. J., 1923, Bd. 37, 7.
28. La Lepra, sa nuevo Tratamiento. Bull. Porto-Rico Med. Ass., 1923, Bd. 17.
29. Rapp. Surg. Gen. Brit.-Guyana, 1922. Trop. Dis., Bd. 5, 2/7.
30. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., 1925.
31. Rev. Med. Cub., 1925.
32. Rev. Med. Farm. Mex., 1925.
33. New York Med. J., Juli 1923.
34. J. Am. Med. Ass., August 1923.
35. Profil y estad. d. l. lepra en Columbia bac. Med. de Caracas, 1923, Vol. 30, 2.
36. Virch. Arch., Bd. 245, 403.
37. Virch. Arch., Bd. 240, 4.
38. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 148, 2.
39. Tokio Med. W., 1924, Nr. 2060, 67/68.
40. Bull. Soc. Path. Exot., 1924, Vol. 17, 3.
41. A feeding exp. on 200 Lepr. Philipp. J. Science, 1923, 22.
42. Philipp. J. Med. Ass., Mai 1924.

43. Philipp. J. Med. Ass., 1923, Vol. 3.
44. Philipp. J. Med. Ass., Aug. 1924.
45. Philipp. J. of Science, 1925.
46. Arch. f. Derm. u. Syph., 1911, Bd. 110, H. 1/2.
47. Frankf. Zschr. f. Path., Bd. 19, H. 1/2.
48. Virch. Arch. f. Path., Bd. 245, S. 403, u. Bd. 246, S. 253.
49. Philipp. J. Med. Ass., 1923, Vol. 3, 5.
50. Derm. W., 1925, 80, 1. (Russki Westnik Derm., 1924.)
51. Derm. W., 1923, Bd. 73, Nr. 42.
52. Med. Adv. to the St. Giles Homes fort. Brit. Lepr., Brit. M. J., 1925, 17, 1.
53. The treatment of leprosy. Ind. J. Med. Res., 1923, Bd. 11, 2. (Ref. bei Olpp, Kl. W., 1922, Nr. 47.)
54. B. E. Read, China med. J., 1924, Bd. 38, 5.
55. Japon. J. Med. Sc. Tokio, 1922, Bd. 1, Nr. 6.
56. Muir, Some notes on the transmission of Leprosy. Ind. M. Gaz., 1923, Bd. 58, 12.
57. Rogers, Brit. m. J., 1923, 21, 7.
58. Marshall, Milit. surgeon, Bd. 53, 4.
59. J. Amer. Med. Ass., 1924, 8, 10.
60. Zschr. f. Inf.-Krankh. u. Hygiene, 1924, Bd. 102, 3/4.
61. Schweiz. Med. W., 1920, 838.
62. Arch. f. Derm., 1913, 285.
63. Arch. f. Derm., 1912, 344.
64. Arch. f. Derm. u. Syphil., Bd. 140, 372.

Außer den hier und im Text gemachten Literaturangaben findet man weitere bei Olpp, Klin. W., 1922, 1, 47; — Bieling, Deutsche Med. W., 1923, 47, 25; — Herxheimer, Virchows Archiv, 1923, 248—403; u. a. — Erschöpfende Verzeichnisse in der „Lepra“, Bibl. Internat., 1900—15, wo sie eingestellt werden mußte; Index Medicus, Carnegies Instit. Washington; Tropic. Diseases Bull. London (Referate) und den Jahresberichten über Haut- und Geschlechtskrankh. J. Springer, Berlin.

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig

BEIHEFTE
ZUM
ARCHIV
FÜR SCHIFFS- UND TROPEN-HYGIENE
PATHOLOGIE UND THERAPIE
EXOTISCHER KRANKHEITEN

BAND 30
NR. 3

NEUE SYNTHETISCHE ARZNEISTOFFE GEGEN MALARIA

4 VORTRÄGE
GEHALTEN IN DER SITZUNG DER MEDIZINISCHEN HAUPTGRUPPE AM MITTWOCH, DEN 22. SEPTEMBER 1926 ANLÄSSLICH DER 89. VERSAMMLUNG DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE IN DÜSSELDORF

VON

DR. H. HÖRLEIN
ELBERFELD

Dr. W. ROEHL
ELBERFELD

PROF. DR. SIOLI
DÜSSELDORF

PROF. DR. P. MÜHLENS
HAMBURG



1926

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

Die Beihefte erscheinen in zwangloser Folge. Jedes Heft wird einzeln berechnet. Durch alle Buchhandlungen, sowie direkt von der Verlagsbuchhandlung zu beziehen.

BEIHEFTE
ZUM
ARCHIV
FÜR SCHIFFS- UND TROPEN-HYGIENE PATHOLOGIE UND THERAPIE EXOTISCHER KRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON

C. MENSE

BAND 30

UNTER MITWIRKUNG
DES INSTITUTS FÜR SCHIFFS- UND TROPENKRANKHEITEN
ZU HAMBURG

HERAUSGEGEBEN VON
PROF. DR. C. MENSE, CASSEL; OBERMEDIZINALRAT PROF.
DR. B. NOCHT, HAMBURG; PROF. DR. A. PLEHN, BERLIN;
GEH. OBERMEDIZINALRAT PROF. DR. E. STEUDEL, BERLIN;
GENERALSTABSARZT DER MARINE DR. W. UTHEMANN, BERLIN

SCHRIFTLEITUNG:
PROF. DR. F. FÜLLEBORN, PROF. DR. M. MAYER,
PROF. DR. P. MÜHLENS,
HAMBURG

1926

BEIHEFT 3



1 9 2 6

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

NEUE SYNTHETISCHE ARZNEISTOFFE GEGEN MALARIA

4 VORTRÄGE
GEHALTEN IN DER SITZUNG DER MEDIZINISCHEN HAUPTGRUPPE AM MITTWOCH, DEN 22. SEPTEMBER 1926 ANLÄSSLICH DER 89. VERSAMMLUNG DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE IN DÜSSELDORF

VON

DR. H. HÖRLEIN
ELBERFELD

DR. W. ROEHL
ELBERFELD

PROF. DR. SIOLI
DÜSSELDORF

PROF. DR. P. MÜHLENS
HAMBURG



1926

LEIPZIG · VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH

DRUCK VON GRIMME & TRÖMEL IN LEIPZIG.

Über die chemischen Grundlagen und die Entwicklungsgeschichte des Plasmochins.

Von

Dr. **H. Hörlein,**

Direktor der pharmazeutisch-wissenschaftlichen Abteilungen der J. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft in Elberfeld.

Meine Herren!

Wenn ich den nachfolgenden medizinischen Vorträgen über unser neues Malariamittel Plasmochin einige kurze, der zur Verfügung stehenden knappen Zeit angepaßte Ausführungen vom chemischen Standpunkt aus vorausschicke, so komme ich damit in der Hauptsache einem Wunsche der Herren Professor Sioli und Professor Mühlens nach. Ich möchte Ihnen durch meine Darlegungen ein allgemeines Bild darüber geben, zu welcher Gruppe von Heilmitteln das neue Produkt gehört, während die Einzelheiten der Plasmochin-Chemie bei Gelegenheit vor einem chemischen Zuhörerkreise vorgetragen werden sollen.

Die Versuche zur synthetischen Herstellung von Chinin und chininähnlichen Verbindungen beschäftigen die Chemiker seit vielen Jahrzehnten. Es waren Gründe verschiedener Art, die zu solchen Versuchen verlockten. Zunächst war in den achtziger Jahren, in denen die zielbewußte Arzneimittelsynthese einsetzte, der Preis für Chinin noch ein relativ hoher. Er bewegte sich in der Größenordnung von einigen 100 Mark pro Kilo, um dann im Laufe der folgenden Jahrzehnte unter Schwankungen auf den heutigen Preis von 60 bis 80 Mark für die verschiedenen Chininsalze zurückzugehen. Berücksichtigt man, daß bei einem etwaigen Konkurrenzkampf zwischen einem synthetischen und dem natürlichen Chinin der Preis für dieses Alkaloid zweifellos weiter gedrückt werden würde, so sind die Aussichten für eine Chininsynthese bei der außerordentlichen Kompliziertheit des völlig asymmetrisch gebauten Moleküls, vom technischen Standpunkt aus gesehen, heute nicht mehr sehr groß.

Abgesehen von den wirtschaftlichen Gründen, lagen die Hauptmomente, die die Chemiker veranlaßten, sich mit dem Chininproblem zu beschäftigen, vor allem in den Schwierigkeiten, die sich bei der Verabreichung des Chinins geltend machen, d. h. in seinem bitteren Geschmack und in den zahlreichen Nebenwirkungen auf den Organismus, die bei der Chininprophylaxe nach längerer Darreichung oder bei einer von vornherein vorhandenen Idiosynkrasie auch sofort eintreten.

Endlich konnten die Erfinder, die ja alle unentwegte Optimisten sind, die Hoffnung haben, auf synthetischem Wege ein Produkt herzustellen, das eine stärkere bzw. bessere Wirkung als das Chinin aufwies. Wirkt doch bekanntlich das Chinin bei Malaria nur in Grammdosen heilend und vernichtet selbst bei dieser Dosierung nur die Ringformen der Parasiten bei der tropischen Malaria, während die Geschlechtsformen bei dieser Infektion durch Chinin so gut wie überhaupt nicht beeinflußt werden. Das ist m. E. der Hauptmangel des Chinins, weil ja die Gameten auf dem Umwege über die Anophelesmücke für die Übertragung der Seuche verantwortlich sind, wenn auch dieser Fehler bisher ohne viel Aufhebens in Kauf genommen wurde, da man vor dem Plasmochin kein Produkt kannte, dem eine derart ausgesprochene Wirkung auf die Gameten der tropischen Malaria zukam. Diese Wirkung auf die Halbmonde der Tropica ist wohl die wichtigste Eigenschaft des Plasmochins, das vor dem Chinin den weiteren Vorzug hat, nahezu völlig geschmacklos zu sein und eine rund zehnmal stärkere Wirkung auf die Malariaerreger aufzuweisen.

Natürlich kann ich heute nicht auf alle Produkte eingehen, die die synthetische Chemie im Laufe der Jahrzehnte auf dem Wege zu den oben genannten Zielen hergestellt hat. Da diese Versuche zum Teil in eine Zeit zurückgehen, in der man nicht einmal die Konstitution des Chinins einigermaßen sicher erfaßt hatte, ist es nicht erstaunlich, daß die Ergebnisse in der gewünschten Richtung relativ gering waren. Dagegen wurden allerhand andere schöne Beobachtungen bei derartigen Versuchen gemacht. So ist z. B. nach allgemeiner Annahme der erste synthetische Teerfarbstoff, das Mauvein von Perkin, das Resultat einer verunglückten Chininsynthese aus dem Jahre 1856. Auch bezüglich des 27 Jahre später entdeckten Antipyrins findet sich in der Literatur die Angabe, daß es der Absicht, zu einem chininähnlichen Körper zu kommen, seine Entstehung verdanke. Diese Angabe ist indessen nicht richtig, wie

ich auf Grund wiederholter Aussprachen über diesen Gegenstand während meiner langjährigen Zusammenarbeit mit dem Erfinder des Antipyrins, meinem verehrten Lehrer Ludwig Knorr, mit Bestimmtheit behaupten kann. Das Antipyrin war nicht das Resultat eines Versuches zur Synthese irgend eines Arzneimittels, sondern als solches das zufällige Ergebnis einer rein chemisch orientiert gewesenen wissenschaftlichen Untersuchung. Wohl hat Knorr vorübergehend in den Jahren 1884—1886 das Antipyrin als Derivat eines hydrierten Chinolins angesehen, ihm aber bereits in seiner vorhergegangenen Patentanmeldung aus dem Jahre 1883 [1]) und dann wieder seit 1887 die richtige Konstitution als Pyrazolonderivat zugeschrieben. Daß dem Antipyrin eine Malariawirkung nicht zukommt, stand bereits im Jahre 1884 fest. Einige Jahre später wurde dasselbe negative Resultat für das zweite synthetische Antipyretikum, das Phenacetin, ermittelt.

Das Chinin faßte man zu jener Zeit als einen Körper auf, der zwei Chinolinringe enthält. In dieser Richtung bewegten sich daher auch damals die synthetischen Versuche zur Herstellung chininähnlich wirkender Verbindungen, wie z. B. aus verschiedenen Patenten der Elberfelder Farbenfabriken aus den Jahren 1886 bis 1890 hervorgeht, deren wissenschaftliches Laboratorium damals unter der Leitung von Carl Duisberg stand. Vorhergegangen war die Darstellung monomolekularer Chinolinderivate, wie z. B. des Thallins, des Kairins und des Analgens, die auch als einfache Antipyretika wieder nach einiger Zeit von der Bildfläche verschwanden.

Was ist Chinin nun nach der heutigen Auffassung? Daß es einen Chinolinkern enthält, habe ich bereits erwähnt, und zwar handelt es sich um ein in 6-Stellung methoxyliertes Chinolin. Mit diesem Chinolinkern ist aber noch ein zweites Ringsystem verknüpft, der sogenannte Chinucludinrest, über dessen Struktur und Angliederung an den Chinolinkern die Arbeiten von Skraupp, Koenigs und Rabe u. a. Aufklärung gebracht haben. Es handelt sich bei diesem Chinucludinrest um einen ziemlich kompliziert gebauten Komplex, der neben einer Hydroxylgruppe einen stark basischen, aliphatisch gebundenen Stickstoff enthält. Die nachstehende Formel ist der heute allgemein anerkannte Ausdruck für die Konstitution des Chinins:

---

[1]) D. R. P. 26429 vom 22. VII. 1883.

N

$CHOH - CH$ CH_2 CH_2

OCH_3

CH_2 CH_2 $CH - CH = CH_2$

CH

N

Sie trägt den Namen der Rabeschen Chininformel und ist von Herrn Professor Rabe in ausgezeichneten experimentellen Arbeiten begründet worden. Ich darf bei dieser Gelegenheit bemerken, nachdem dies Herr Prof. Rabe seinerzeit in einer Publikation in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft in der loyalsten Weise schon selber getan hat[1], daß ein wichtiger Ausgangspunkt für diese neue Formel der von mir durchgeführte Abbau des Oxykodeins zum Ketodihydromethylmorphimethin war, angesichts der völligen Analogie dieses Abbaus in der Morphinreihe zur sogenannten Toxinspaltung der Chinaalkaloide. Ich bitte also festzuhalten, daß man das Chinin, in großen Zügen betrachtet, als ein kompliziertes Alkylamino-6-methoxychinolin ansehen kann.

OCH_3 — — — — — — Alkylaminorest

N

Derselben Klasse von Körpern ist nun auch das synthetisch hergestellte Plasmochin zuzuzählen. Natürlich umschließt der allgemeine Formelausdruck eine große Anzahl von Möglichkeiten, je nach der Zusammensetzung des Seitenrestes und der Art und des Ortes seiner Verknüpfung mit dem Chinolinkern. Unter diese Formulierung fallen auch eine Anzahl Verbindungen, die von anderer Seite dargestellt worden sind, sich aber als unwirksam erwiesen haben. Wenn ich mich heute darauf beschränken muß, diese summarische Formel wiederzugeben und auf die biologische Definierung des neuen Produkts in den nachfolgenden medizinischen Vorträgen zu verweisen, so ist der Grund dafür der, daß das geistige Eigentum auf pharmazeutisch-medizinischem Gebiet heute in zahlreichen Ländern der Welt noch vollständig vogelfrei ist, indem die betreffenden Staaten nicht nur keinen Schutz für ein chemisches

[1] Ber. 40, 2013, Anmerkung 2 (1907).

Verfahren zur Herstellung eines Heilmittels gewähren, sondern darüber hinaus noch die Industrie der eigenen Länder dazu ermuntern, alle wichtigen Erfindungen zu kopieren. Es herrscht also auf pharmazeutischem Gebiet ein Zustand, der sich nicht allzusehr vom mittelalterlichen Raubrittertum unterscheidet, obwohl es sich bei dem Aufsuchen von Heilmitteln zur Bekämpfung von tropischen und anderen Infektionskrankheiten um die Mitarbeit der Chemie auf dem Gebiete der höchsten Menschheitsprobleme handelt, was ich in diesem Kreise nicht näher darzulegen brauche.

Ich möchte zum Schluß noch einige Worte über die Entwicklungsgeschichte des Plasmochins hinzufügen. Auch dieses Produkt verdankt ebenso wie das Bayer 205 seine Existenz der gleichberechtigten und in meinen Augen auch gleichwertigen Zusammenarbeit zwischen chemischem und chemotherapeutischem Laboratorium im Rahmen unserer Fabrik. Im Falle der Malaria war von seiten des chemotherapeutischen Laboratoriums noch eine besondere Voraussetzung zu erfüllen, nämlich die Ausarbeitung einer Methode, die einen quantitativen Vergleich verschiedener Präparate auf die Erreger der Malaria zuläßt. Herr Dr. Roehl, von dem diese Grundlage geschaffen wurde, hat nachher die Möglichkeit, Ihnen über diese Arbeiten selbst zu berichten. Es bleibt mir also nur übrig, die Namen derjenigen Herren zu nennen, denen der chemische Teil der Erfindung zu verdanken ist. Es sind dies die Herren Dr. Schulemann, Dr. Schönhöfer und Dr. Wingler, welche auf einem neuen, von dem bisher bekannten völlig abweichenden chemischen Wege die gegen Malaria wirksame Reihe von Verbindungen einschließlich des Plasmochins synthetisiert haben.

Herr Dr. Schulemann hat sich außerdem auch an der praktischen Erprobung des Mittels im Herbst 1925 und 1926 in Grosseto in Toscana beteiligt, wo ihm von den Leitern der dortigen Krankenhäuser in der Klinik des Herrn Professor Memmi in entgegenkommendster Weise eine Arbeitsmöglichkeit geschaffen wurde, ähnlich wie unserem Herrn Dr. Roehl seitens der spanischen Regierung in Talavera de la Reina.

Um die Ausarbeitung des Herstellungsverfahrens haben sich die Herren Dr. Mietzsch und Dr. Schranz verdient gemacht, um die pharmakologische Analyse der Plasmochinwirkung auf den Kreislauf der Leiter unseres pharmakologischen Laboratoriums, Herr Dr. Eichholtz.

Der besondere Dank unserer Firma gilt aber den Herren, die

nach Abschluß der Laboratoriumsarbeit ihr Können und die in ihren Kliniken gebotenen Möglichkeiten zur Auswertung des Plasmochins am malariainfizierten Patienten zur Verfügung stellten. Herr Professor Sioli machte die ersten Versuche bezüglich Verträglichkeit und heilender Wirkung am malariageimpften Paralytiker, während die Herren des Hamburger Tropen-Instituts, vor allem Herr Obermedizinalrat Professor Nocht und Herr Professor Mühlens, ihre internationalen Beziehungen und die in ihre Behandlung gekommenen Fälle von Mückenstichmalaria für die Erprobung des Mittels eingesetzt haben. Herr Professor Mühlens hatte dieses Jahr kaum die Folgen einer schweren Blinddarmoperation überstanden, als er sich entschloß, nach Jugoslavien, Griechenland und Bulgarien zu gehen, um seine in Hamburg gesammelten Erfahrungen an der mazedonischen Malaria zu erweitern und zu vertiefen, was wir um so dankbarer begrüßt haben, als uns die Prüfungsmöglichkeit in eigenen Kolonien fehlt, über die jedes andere europäische Kulturland verfügt. Trotz aller Schwierigkeiten konnte auf diese Weise durch das Zusammenwirken von deutscher medizinischer Wissenschaft und chemischer Industrie ein neues Produkt geschaffen werden, von dem wir die Hoffnung haben, daß es sich in den Händen der Ärzteschaft der ganzen Welt als eine überlegene Waffe gegen eine der verbreitetsten und verheerendsten Krankheiten auszuwirken berufen ist.

Die Wirkung des Plasmochins auf die Vogelmalaria.

Von

Dr. W. Roehl,

Vorstand des chemotherapeutischen Laboratoriums der J. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft in Elberfeld.

Schon seit langem ist bekannt, daß ein chemisch genau erforschtes Alkaloid der Chinarinde, das Chinin, eine spezifische Wirkung auf die Malariaerkrankung des Menschen ausübt und ebenso auch bestimmte Nebenalkaloide der Chinarinde. Ehrlich und Guttmann entdeckten 1891 die Wirkung des Methylenblaus, und nach der Auffindung des Salvarsans konnte bald nachgewiesen werden, daß auch Arsenikalien, wie Salvarsan und Spirocid, eine gewisse Wirkung auf Malaria ausüben können.

Hiernach hätte man vermuten können, daß es mit der Arbeitsweise der Chemotherapie nun sehr leicht sein müßte, neue wirksame Stoffe gegen Malaria zu entdecken. Um so auffallender ist es daher, daß tatsächlich außer den Chinaalkaloiden, den Methylenblaufarbstoffen und den bei Spirochäten bewährten Arsenpräparaten keine neuen heilkräftigen Stoffe bisher aufgefunden wurden.

Die Erklärung hierfür liegt darin, daß die Arbeitsweise der Chemotherapie noch nicht so vereinfacht war, daß man leicht die erforderlichen großen Reihen von Tierversuchen hätte durchführen können. Denn es lassen sich die Malariaparasiten des Menschen und der Affen nicht auf andere Tiere übertragen.

Nun kennen wir aber schon sehr lange die Parasiten der Vogelmalaria, und diese sind sehr leicht in Kanarienvögeln durch einfache Blutüberimpfung weiter zu züchten.

Der Parasit der Vogelmalaria, als Proteosoma praecox oder richtiger wohl als Plasmodium relictum bezeichnet, wird in der freien Natur durch die gewöhnliche Stechmücke, Culex pipiens, übertragen.

Die biologische Ähnlichkeit zwischen den Plasmodien der Menschen- und der Vogelmalaria führte zu chemotherapeutischen Ver-

suchen, ob nicht auch die Plasmodien der Vogelmalaria durch die gleichen Stoffe beeinflußt werden, die sich bei der Menschenmalaria wirksam gezeigt haben.

Im Hamburger Institut für Tropenkrankheiten wies zuerst Kopanaris nach, daß Chinineinspritzungen den Krankheitsverlauf der Vogelmalaria beeinflussen.

In einer hervorragenden Arbeit aus dem Ehrlichschen Institut zeigte dann Marks, daß nicht nur Chinin, sondern auch Methylenblau und sogar basische Farbstoffe der Triphenylmethanreihe eine Wirkung auf Vogelmalaria besitzen.

Spätere Arbeiten von den Brüdern Sergent und von Giemsa bestätigten und erweiterten unsere Kenntnisse und zeigten, daß tatsächlich, mit Ausnahme der Arsenikalien, die auf Menschenmalaria wirksamen Stoffe auch auf die Vogelmalaria einwirken. Aber noch niemals bisher ist es gelungen, den umgekehrten Weg zu gehen, nämlich gegen Vogelmalaria wirksame Stoffe aufzufinden, die dann nachher auch gegen Menschenmalaria wirksam gewesen wären.

Die Schwierigkeit liegt in der bisherigen Arbeitsweise der Chemotherapeuten. Die meisten Untersucher haben sich darauf beschränkt, die zu untersuchenden chemischen Stoffe in wässerigen Lösungen unter die Haut oder in die Brustmuskeln des Vogels einzuspritzen. Natürlich entfalten die wirksamen Alkaloide sofort auch ihre akuten giftigen Nebenwirkungen, und man muß daher die Einzelgabe sehr klein nehmen, um nicht die Versuchstiere zu töten. Bei so geringer Einzelgabe aber übersieht man leicht die antiparasitäre Wirkung des Stoffes. Die Brüder Sergent haben daher kleine Einzelgaben täglich, und selbst mehrmals täglich wiederholt, und so sehr schöne Erfolge mit Chinin und Cinchonin erzielen können. Aber derartige Wiederholungen intramuskulärer Einspritzungen sind oft nicht möglich, wenn die Alkaloide lokal zu stark reizen oder die Lösungen zu stark angesäuert werden müssen, um die Alkaloide klar zu lösen.

Marks hat diese Schwierigkeit am besten umgangen, indem er die zu untersuchenden Stoffe dem Futter zusetzte und so die Vögel zwang, zugleich mit der Nahrung auch die Arzneistoffe aufzunehmen. Die ständige Aufnahme mit dem Futter ergibt ohne Zweifel die allerstärksten Wirkungen auf die Parasiten, ohne daß die Tiere selbst vergiftet werden.

Aber diese Fütterungsmethode ist technisch außerordentlich mühsam, erfordert verhältnismäßig erhebliche Mengen der zu unter-

suchenden Substanzen, und hat vor allem den großen Nachteil, daß man nicht genau weiß, wieviel von dem Arzneistoff denn nun eigentlich der Vogel erhalten hat. Manche Vögel verhungern lieber, als daß sie die bittere Arznei schlucken. Deshalb versuchte ich es, die Lösungen der Arzneistoffe den Kanarienvögeln mit der Schlundsonde einzuspritzen. Ich benutzte dazu die von Marks für Mäuse angegebene Schlundsonde, d. h. ein dünnes Ureterenkatheterstück, das auf eine Spritze aufgesetzt ist.

Man kann auf diese Weise leicht einem Vogel von 20 g Körpergewicht 1 ccm beibringen, wenn man vorsichtig die Flüssigkeit in kleinen Schüben nach und nach in den Magen einspritzt. Dann kommt es nur noch selten dazu, daß der Vogel einen Teil der Flüssigkeit wieder ausspuckt. Die Versuche haben gezeigt, daß diese Methode quantitativ genau genug arbeitet, um die Wirksamkeit der verschiedenen Alkaloide annähernd zu bestimmen.

Zuerst versuchte ich es natürlich mit Chinin. Es wurde eine Reihe von Kanarienvögeln mit Plasmodien intramuskulär infiziert und das Blut der Tiere, das man durch Punktion der Flügelvene gewinnt, auf das Vorhandensein von Parasiten täglich untersucht, indem der dünne Blutausstrich nach Romanowsky-Giemsa gefärbt wurde. Es treten dann gewöhnlich nach 4—5 Tagen die Parasiten im Blute auf. Behandelt man aber die Kanarienvögel vom Tage der Infektion ab täglich mit genügend starken Chininlösungen, die man mit der Schlundsonde einmal am Tage einspritzt, 6 Tage hindurch, so treten die Parasiten nicht wie sonst meist nach 5 Tagen, sondern erst nach 10—12 Tagen oder noch später auf. Diese Verzögerung des Auftretens der Parasiten im Blute ist ganz regelmäßig, wenn man Chininlösungen anwendet von der Stärke 1 : 200, oder 1 : 400 oder noch 1 : 800. Nimmt man noch schwächere Lösungen, also z. B. 1 : 1600, so erscheinen die Parasiten bei hiermit behandelten Vögeln am gleichen Tage wie bei unbehandelten Kontrollen. Es ist selbstverständlich, daß man zu jeder Versuchsreihe Vögel infiziert, die unbehandelt bleiben. Nur durch solche Kontrollen kann man sich vor Trugschlüssen schützen.

Auf diese höchst einfache Weise kann man also quantitativ bestimmen, welche Chininmenge vom Augenblick der Infektion ab an sechs Tagen hintereinander gegeben, noch eine deutliche Verzögerung des Erscheinens der Parasiten im Blute bewirken kann.

Ich lege also kein Gewicht darauf, ob die Parasiten nach 10 oder erst nach 20 Tagen erscheinen, obwohl auch dies natürlich bei

jedem Vogel festgestellt wird. Sondern ich lege in erster Linie Wert darauf, ob das Erscheinen der Parasiten im Blute verzögert wird oder nicht. Diese Verzögerung muß deutlich sein, d. h., die Parasiten dürfen frühestens nach 10 Tagen auftreten, während sie bei den unbehandelten Kontrollen bereits nach 5 Tagen erschienen sind.

Nimmt man diese Verzögerung des Krankheitsverlaufes als Maßstab, so braucht man nur die Stärke der Chininlösungen zu ändern, um festzustellen, bei welcher Verdünnung die Wirksamkeit aufhört. Selbstverständlich muß man auch feststellen, welche Stärke der Chininlösung der Vogel überhaupt noch verträgt.

Für salzsaures Chinin liegen die Zahlen folgendermaßen:

Eine Lösung 1 : 200 wird noch vertragen (wenn man dem Vogel 1 ccm pro 20 g Körpergewicht mit der Schlundsonde einführt).

Die Lösung 1 : 800 ist noch deutlich wirksam, die Verdünnung 1 : 1600 aber nicht mehr.

Es sind also Lösungen von 1 : 200 bis 1 : 800 wirksam, das heißt, Chinin hat eine Wirkungsbreite von 1 : 4, nach meiner Methode bestimmt.

Auf diese Weise habe ich im Laufe der letzten drei Jahre einige hundert verschiedene Stoffe auf ihre Malariawirkung untersucht. Ich hatte nämlich seit dem Jahre 1911, dem Beginn meiner chemotherapeutischen Arbeit in Elberfeld, eine große Reihe von Präparaten aus der Chinin- und Chinolinreihe und andere basische Stoffe aus den Farbstoffklassen und anderer Art auf meinen Wunsch von den Chemikern der Farbenfabriken erhalten, sie aber meist nach dem Vorgange Morgenroths an Trypanosomen ausgewertet und nur zuweilen, wenn ich Wirkung auf Trypanosomen festgestellt hatte, auch bei Vogelmalaria versucht, leider aber stets ohne Erfolg.

Erst als ich meine quantitative Methode ausgearbeitet hatte, war es möglich, die Stoffe chemotherapeutisch im Tierversuch auszuwerten. Die weitere Arbeit von Chemotherapeut Hand in Hand mit den Chemikern führte dann auch in überraschend kurzer Zeit zu der Auffindung der wirksamen Reihe, deren systematische Bearbeitung schließlich das Plasmochin ergab.

Das Plasmochin, das vorläufige Endergebnis dieser Arbeit, zeigt nun Wirkungen auf die Vogelmalaria, wie sie das Chinin nicht entfernt aufweisen kann.

Das salzsaure Salz dieses synthetischen Alkaloids der Chinolinreihe ergibt noch eine deutliche Verzögerung des Erscheinens der Plasmodien im Blute, wenn man vom Tage der Infektion ab an

6 Tagen hintereinander den Vögeln eine Lösung 1:50000 mit der Schlundsonde einspritzt (je 1 ccm pro 20 g Körpergewicht). Das salzsaure Chinin wirkt nur noch in der Verdünnung 1:800. Also in absoluten Zahlen wirkt das Plasmochin bei der Vogelmalaria etwa 60mal so stark.

Das Plasmochin wird von den Vögeln noch eben vertragen in der Verdünnung 1:1500, das ist nur etwa der achte Teil der noch ertragbaren Chininmenge. Immerhin reicht seine Wirkung demnach von 1:1500 bis 1:50000, die Wirkungsbreite beträgt also etwa 1:30, während das Chinin nur eine Wirkungsbreite von 1:4 aufweisen kann.

Die Lösung 1:50000 bewirkt also noch, daß die Parasiten frühestens erst 10 Tage nach der Infektion im Blute erscheinen. Geht man zu stärkeren Lösungen über, kann das Auftreten der Parasiten auf längere Zeit verschoben werden, bis zu 6 Wochen. Ja, es kommt oft genug vor, daß überhaupt keine Parasiten im Blut erscheinen.

Impft man in solchen Fällen das Blut dieser anscheinend nicht erkrankten Vögel auf normale Vögel über, so beobachtet man zuweilen bei diesen ein Auftreten von Parasiten als ein Zeichen, daß der anscheinend nicht erkrankte Vogel doch eine latente Infektion erlitten hatte. Ein solcher latent infizierter Vogel verhält sich gegen eine Wiederimpfung mit Plasmodien refraktär, d. h. es kommt nicht zu dem regelmäßigen akuten Ausbruch der Infektion in den ersten 3 Wochen.

War aber durch die Plasmochinbehandlung das Blut des Vogels nicht nur anscheinend parasitenfrei geworden, sondern in der Tat auch nicht mehr für andere Vögel infektiös, dann ist ein solcher Vogel auch gegen eine Wiederimpfung mit Plasmodien genau so empfänglich, als wäre die erste Infektion überhaupt nicht erfolgt. Solche Vögel sind also mit Plasmochin gegen die Infektion vollkommen geschützt worden. Die Präventivbehandlung war in diesen Fällen erfolgreich.

Natürlich habe ich auch versucht, Vögel nach dem Erscheinen der Parasiten im Blute, also bei bereits manifester Infektion, mit Plasmochin zu behandeln, und zwar mit einer einmaligen Gabe entweder mit der Schlundsonde per os oder auch intramuskulär. Bei großen Dosen sieht man nach 24 Stunden erst geringe Veränderungen, aber nach 48 Stunden ist das mikroskopische Bild ganz und gar verändert. Die Veränderung besteht darin, daß die erwachsenen großen Formen der Parasiten, also auch die Gameto-

zyten, die Geschlechtsformen, vollkommen geschwunden sind und nur noch kleine Parasitenformen zurückgeblieben sind. Auch diese sind eigenartig verändert, man sieht zwar deutlich ein Chromatinkorn und ein Pigmenthäufchen, aber der Parasitenleib ist lochartig ausgestanzt, als wenn er eine einzige Vakuole enthielte. Es bildet diese Lochform also einen kleinen Ring mit Chromatin und Pigment. Auch am folgenden Tage kann man noch diese Lochformen beobachten, dann wird das Blut zunächst frei von Parasiten.

Geht man zu kleineren Dosen über, so ist bei einmaliger Gabe von $^1/_{25\,000}$ g pro 20 g Körpergewicht die mikroskopische Veränderung noch sehr deutlich, bei $^1/_{50\,000}$ g wird sie geringer, bei $^1/_{100\,000}$ g ist sie nicht mehr sicher festzustellen. Die auf das morphologische Bild eben wirksame Gabe von $^1/_{50\,000}$ g ist also dieselbe, die bei 6maliger Wiederholung noch eben eine deutliche präventive Wirkung ausübt. Es macht bei der therapeutischen Behandlung keinen wesentlichen Unterschied aus, ob man den Vogel per os oder intramuskulär behandelt. Aber auch bei den allerhöchsten Gaben findet keine Heilung in dem Sinne statt, daß der Vogel für immer frei von Parasiten wird. Im Gegenteil kann man oft schon nach wenigen Tagen wieder vereinzelte Parasiten von gewöhnlicher Größe und normalem Aussehen im Blute auffinden. Der Vogel tritt dann in das Stadium der latenten Infektion über. Der akute erste Anfall mit Überschwemmung des Blutes durch die Parasiten wird also durch Plasmochinbehandlung leicht gebrochen, aber es tritt keine gänzliche Befreiung von den Parasiten ein, keine Therapia sterilisans magna. Wiederum ist bei diesem therapeutischen Vorgehen erstaunlich, in welch großer Breite das Plasmochin wirkt. Von $^1/_{800}$ g bis $^1/_{25\,000}$ g pro 20 g Vogel reicht die Wirkungsbreite, das ist ein Verhältnis von 1 : 30.

Wie gering, im Vergleich zum Plasmochin, das Chinin wirkt, haben die Versuche von Anschütz, Marks und Brünn gezeigt.

So deutliche Veränderungen wie in meinen Plasmochinversuchen sind selbst bei den allerhöchsten Chiningaben nicht zu sehen. Zweifellos erfordern die morphologischen Veränderungen und der Verbleib der zerstörten Parasiten noch ein genaues Studium.

Am stärksten drängt sich die Frage auf, wie denn eigentlich die Wirkung des Plasmochins zustande kommt. Handelt es sich um eine entwicklungshemmende und abtötende Wirkung des Arzneistoffes auf die Parasiten, oder ruft etwa der Arzneistoff bisher schlummernde Abwehrkräfte hervor etwa in dem Sinne, daß Ab-

wehrstoffe neu gebildet werden, oder daß die parasitenzerstörenden Zellen des Körpers größere Fähigkeiten entwickeln, die Krankheitskeime festzuhalten und zu vernichten?

Jedenfalls wirkt das Plasmochin nicht in dem Sinne, daß allgemein die Abwehrfähigkeiten des Körpers gesteigert würden. Denn impft man z. B. Mäuse mit Trypanosomen oder Rekurrensspirochäten und behandelt dann mit Plasmochin, so gehen diese Infektionen weiter, als hätte keinerlei Behandlung stattgefunden. Gegen diese Infektionen bildet sonst der Körper sehr schnell Abwehrstoffe, aber das Plasmochin hat nicht die geringste Wirkung auf diese Infektionen.

Aber auch wenn man z. B. Kanarienvögel mit Plasmochin ($^1/_{1500}$ g pro 20 g) vorbehandelt und nur 2 Stunden später mit Plasmodien infiziert, geht die Infektion ihren gewöhnlichen Verlauf, als hätte keine Vorbehandlung stattgefunden. Wenn also Abwehrstoffe gebildet worden wären, dann wären sie schon nach 2 Stunden wieder verschwunden gewesen, oder die antiparasitären Körperzellen hätten schon nach 2 Stunden ihre Fähigkeit verloren, die Parasiten zu vernichten. Diese Annahme der indirekten Wirkung des Plasmochins findet also keine Unterlage im Experiment.

Dagegen erscheint die direkte Wirkung des Plasmochins auf die Parasiten bei anderer Versuchsanordnung um so wahrscheinlicher. Impft man nämlich z. B. Kanarienvögel mit Plasmodien, und behandelt die Tiere 6 Stunden später mit einer einmaligen Plasmochingabe ($^1/_{1500}$ g pro 20 g Vogel mit der Schlundsonde), so sieht man eine erhebliche Wirkung auf den Krankheitsverlauf, indem die Parasiten erst sehr viel später oder überhaupt nicht im Blut erscheinen. Es hat also die gleiche Gabe Plasmochin eine ganz verschiedene Wirkung, je nachdem, ob man sie 2 Stunden vor der Infektion oder 6 Stunden nach der Infektion darreicht. Das ist, wie ich meine, ein deutlicher Hinweis darauf, daß das Plasmochin selbst die Parasiten stofflich beeinflußt. Ist der Arzneistoff nach wenigen Stunden aus dem Kreislauf verschwunden, dann finden auch die Parasiten nichts mehr im Blute vor, was sie in ihrer Entwicklung hindert. Wir wissen aber, daß vom Körper gebildete Abwehrstoffe nicht innerhalb weniger Stunden verschwinden, sondern Wochen und Monate darin bleiben. Das Plasmochin wirkt also offenbar unmittelbar auf die Parasiten und nicht auf dem Wege der Antikörperbildung.

Das Plasmochin hemmt die Entwicklung der Parasiten, wenn

man Lösungen von $^{1}/_{1500}$ bis $^{1}/_{50000}$ anwendet, also in sehr großer Breite. Eine solche Breite der Entwicklungshemmung kennen wir auch von der direkten Wirkung des Sublimats auf Bakterien, wie besonders Süpfle gezeigt hat. Die Breite der Entwicklungshemmung spricht also nicht etwa für eine indirekte Wirkung.

Im Gegenteil möchte man annehmen, daß das mikroskopische Bild eine unmittelbare Schädigung der Parasiten beweist.

Von Anbeginn meiner Versuche trat immer die bange Frage an mich heran: Welchen Wert hat denn überhaupt die Untersuchung von Arzneistoffen an der Vogelmalaria? Sind nicht die Parasiten ganz andere wie beim Menschen, und ist nicht der menschliche Stoffwechsel ganz verschieden von dem des Kanarienvogels? Diese Fragen sind durchaus berechtigt. Denn schon die drei Formen der menschlichen Plasmodien reagieren nicht in gleicher Weise auf die bekannten drei Typen antimalarischer Stoffe. Die Quartana wird besonders gut beeinflußt von Methylenblau, die Tropica weicht fast nicht der Behandlung mit Arsenikalien, Chinin wirkt auf alle 3 Formen, wenn auch nicht in gleicher Stärke. Nun war aber noch dazu bekannt, daß die Vogelmalaria ganz besonders schlecht auf Chinin reagiert. (Wenn man umrechnet, daß ein Mensch von 50 kg Körpergewicht mindestens 0,5 g Chinin täglich braucht, um die Malariaanfälle eben zu unterdrücken, so bedeutet das auf 1 kg Mensch 10 mg Chinin.

Ein Vogel von 20 g braucht mindestens $^{1}/_{800}$ g Chinin, um die Malariainfektion zu beeinflussen, das ist für 1 kg Vogel etwa 60 mg, also 6mal so viel wie der Mensch.)

Es läßt sich also im voraus nicht berechnen, ob ein gegen Vogelmalaria wirksamer Stoff auch gegen Menschenmalaria wirksam sein wird. Aber solange wir kein anderes Plasmodium haben, das bessere Schlüsse auf die menschlichen Plasmodien zuläßt, müssen wir uns mit der Vogelmalaria begnügen. Der Chemotherapeut muß eben den etwas kühnen und nicht ganz sicheren Weg gehen, und hoffen, daß seine Schlußfolgerungen auch für den Menschen zutreffen.

Beim Plasmochin hat sich zum ersten Male dieser Rückschluß von dem Kanarienvogel auf den Menschen bewährt, zum ersten Male ist es gelungen, ein synthetisches Alkaloid an der Vogelmalaria aufzufinden, das dann auch bei der menschlichen Malaria wirksam war. Ich bin überzeugt, daß dieser Weg noch häufig mit Erfolg wird eingeschlagen werden können, und daß wir erst am Anfang einer großen Entwicklung der Chemotherapie stehen.

(Aus der Provinzial-Heil- und -Pflegeanstalt und psychiatrischen Klinik Düsseldorf.)

Prüfung des Plasmochins bei der Impfmalaria der Paralytiker.

Von

Prof. Dr. **F. Sioli**, Düsseldorf.

Meine Damen und Herren!

Nachdem in der Zusammenarbeit des Chemikers und des Chemotherapeuten am Tier mit der Roehlschen Methode das Plasmochin sich als ein Heilmittel bei der Vogelmalaria erwiesen hat, handelte es sich um die Frage, ob dieses neue Mittel auch beim Menschen anwendbar und bei der menschlichen Malariaerkrankung wirksam sei.

Seit der Wiener Psychiater Wagner v. Jauregg vom Jahre 1917 an zur Behandlung der Paralyse, dieser schweren und eigentümlichen Gehirnerkrankung, die Überimpfung der Malaria begonnen hatte und diese Behandlungsart eine große Bedeutung gewonnen hat, haben wir Psychiater in unseren Kliniken ein Material in Fürsorge, das uns auch manche Fragen der Malariabehandlung zu studieren erlaubt und zwingt. Bequeme und sichere Heilmittel der Malaria sind auch uns sehr willkommen.

Als die Farbenfabriken Ende 1924 uns um unsere Mitarbeit bei der Prüfung des Plasmochins ersuchten, waren wir daher gern bereit. Unsere Versuche begannen im März 1925.

Für die Prüfung am Menschen war zunächst die Verträglichkeit gefragt. Dazu gaben wir 3 Kranken, die sich noch nicht in Malariabehandlung befanden, das Plasmochin ein an in zum Teil durch mehrtägige Pausen getrennten Tagen in Dosen von zunächst 1mal 0,05 g, dann 2mal 0,05 g, dann 3mal 0,05 g, dann 5mal 0,05 g täglich. Bis zu 3mal 0,05 g täglich blieben alle drei ohne subjektive und objektive Beschwerden. Auf 5mal 0,05 g blieben zwei beschwerdefrei, einer bekam einen Zustand, auf den ich nachher als Vergiftungserscheinung eingehe. Aus diesen Verträglichkeits-

versuchen wurde gefolgert, daß die Wirkungsprüfung mit 3mal 0,05 g täglich einsetzen könne, höhere Dosen aber scheuen müsse.

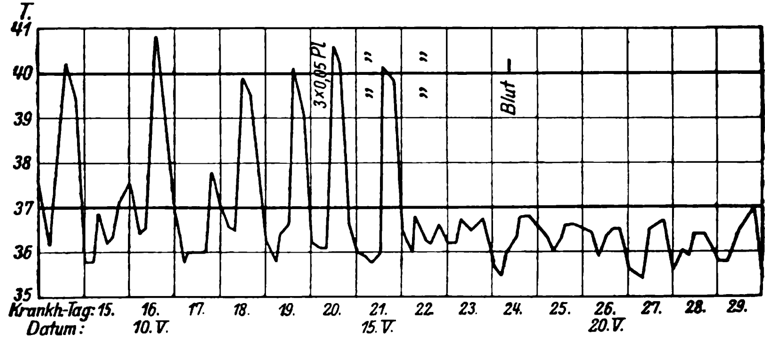
Die Wirkungsprüfung an der Impfmalaria begann im Mai 1925.

Schon die ersten Wirkungsversuche zeigten, daß es sich um ein Mittel von eindeutiger, bedeutender Wirkung handelte. Und in allen weiteren Versuchen bei uns hat das Mittel nicht enttäuscht.

Beim ersten mit 3mal 0,05 g täglich behandelten Kranken war nach 2 Tagen die Impfmalaria koupiert, und der Kranke blieb nach dreitägiger Gabe dieser Dosis ohne Rückfall.

Ich zeige die Fieberkurve dieses Kranken, aus der Fieberabfall und Plasmodienverschwinden hervorgehen (Kurve 1).

Als mehrere Fälle in gleicher Weise reagierten, konnten wir mit der Dosis heruntergehen.



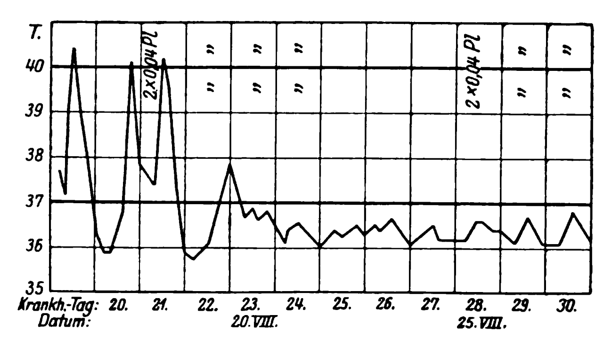
Kurve 1. Friedrich F.

Wir verringerten die Dosis auf 2mal 0,05 g täglich, dann auf 1mal 0,05 g, dann auf 1mal 0,025 g, dann auf 1mal 0,0125 g täglich je 3 Tage lang. Bei der letzten Dosis liegt die Grenze, an der zwar in Anfallsfolge, Fieberhöhe und Parasitenbefund eine gewisse Einwirkung noch erkennbar ist, aber eine Unterdrückung der Malariaerscheinungen nicht mehr eintrat.

Unser Suchen nach der geeigneten Plasmochinanwendung hielt sich an den Gesichtspunkt, mit möglichst kleinen Dosen, eventuell in längerer Anwendung, eine sichere und gefahrlose Ausheilung der Malaria zu erzielen. Dazu haben wir zunächst die Zahl der Plasmochintage vermehrt bis auf 6 Tage mit der Dosis von 5mal 0,01 g täglich, als da nicht alle Fälle rückfallfrei blieben, sind wir in wechselvollem Steigen und Fallen von Behandlungstagen und Dosenhöhe wieder auf die Tagesdosis von 4mal 0,02 g oder 2mal 0,04 g gestiegen, die wir bis 3 Tage nach der Entfieberung und dem Ver-

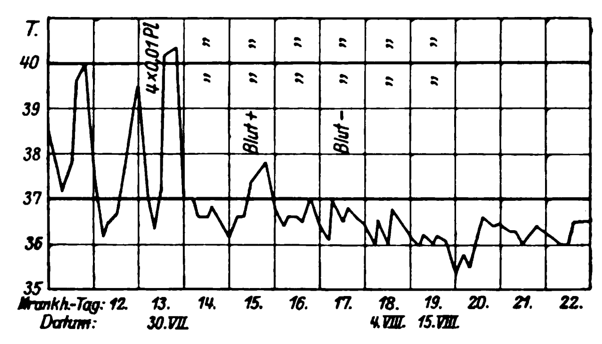
schwinden der Plasmodien geben und im Sinne der Nochtschen Kur noch 2—3 Wochen lang an je 4 Tagen wiederholen.

Dieses System hat sich in jedem Falle als sicher wirksam erwiesen (s. Kurve 2 u. 3).



Kurve 2. Ewald M.

Das Suchen nach der geringsten wirksamen Dosis war insofern störend, daß inzwischen Rückfälle eintraten, die je nach der Verringerung der Dosis häufiger waren und sich im Intervall verkürzten. Schon bei zwei, nicht bei allen, der mit 3mal 0,05 g an nur 3 Tagen Behandelten waren Rückfälle eingetreten, und zwar bei beiden am 17. Tage der Entfieberung.



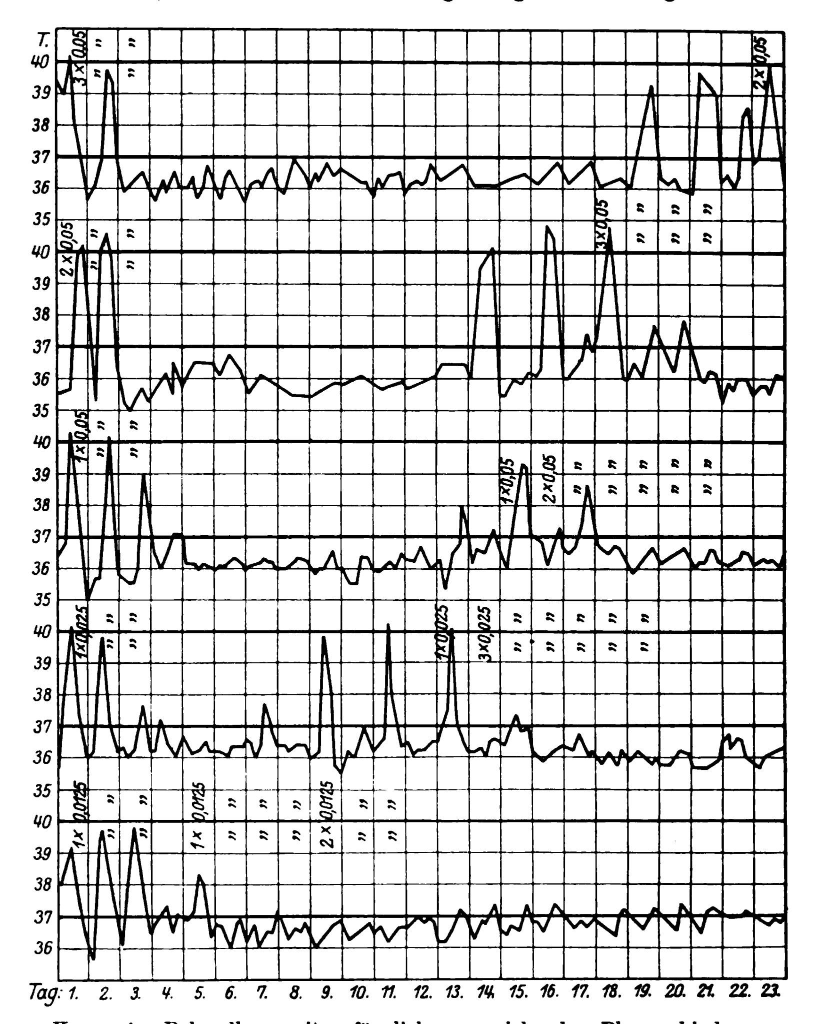
Kurve 3. Albert F.

Bei 2mal 0,05 g kam es nach 11 Tagen, bei 1mal 0,05 g nach 9 Tagen, bei 1mal 0,025 g nach 4 Tagen zum Rückfall.

Rückfälle wurden im allgemeinen wieder mit Plasmochin behandelt, das auch an den Rückfällen wirkte wie bei der Erstanwendung. Die Entstehung einer Plasmochinfestigkeit ist also bisher nicht beobachtet. Eine Erläuterung des Auftretens von Rück-

fällen bei verschiedenen Dosenhöhen und der Wiederbeeinflussung dient Kurve 4.

Nach einer systematischen Kur mit möglichst kleinen Dosen strebten wir, um Neben- und Vergiftungserscheinungen zu ver-



Kurve 4. Behandlung mit anfänglich unzureichenden Plasmochindosen.

meiden. Nebenerscheinungen subjektiver Art haben wir von unseren Kranken nicht gehört, außer daß ein Fall vorübergehend über Magenbeschwerden klagte. Ich möchte betonen, daß unser Krankenmaterial nicht empfindlich ist, daher vielleicht subjektive Beschwerden weniger angibt.

An objektiven Nebenerscheinungen haben wir, wie oben erwähnt, schon während der Verträglichkeitsprüfung einen Vergiftungsfall erlebt: Der Kranke hatte in 8 Tagen 0,6 g, in den letzten 3 Tagen hintereinander 0,1 g, 0,15 g, 0,25 g pro die in Einzeldosen à 0,05 g erhalten. Am Tage nach Schluß der Medikation klagte er über Leibschmerzen, am darauffolgenden Tage verfiel er in einen Schwächezustand bei eigentümlich livider, aschgrauer Verfärbung der Haut und zyanotischen Lippen, ohne Erscheinungen von seiten der Lunge, der Leiborgane, ohne Fieber, ohne Dyspnoe, bei kräftigem Puls; Hämoglobingehalt und Blutkörperchen waren ohne Befund, die Farbe des frischen Bluttropfens aber war schokoladenbraun. Methämoglobin war spektroskopisch weder im Blut noch im Urin nachzuweisen. Der Urin war ohne Farbveränderung, ohne Eiweiß, ohne Urobilinogenvermehrung. Am 2. Tage des Zustandes, dem 4. nach der Medikation, setzte ein Tagesurin einen grauen Bodensatz und schwarze Oberfläche ab. Beim Erheben aus dem Bett bekam der Patient Kollapse und danach Erbrechen. Der Patient war geistig klar und klagte nur zeitweilig über Leibschmerzen. Nach viertägiger Dauer des Zustandes erholte sich der Patient und hatte nach 3 Wochen auch seine frühere Hautfarbe wiedergewonnen.

An diesem Zustand war die aschgraue livide Haut und die Zyanose der Lippen die imponierendste Erscheinung. Wenn wir daher in der Folge in der Plasmochinbehandlung eine auch nur leichte Zyanose der Lippen sich entwickeln sahen, so nahmen wir das als Signal, die Plasmochinbehandlung zu unterbrechen. 7 von 40 Plasmochinfällen zeigten auf verschieden hohe Tagesdosen über 0,1 g die Entwicklung der Lippenzyanose, ohne andere Erscheinungen. Ob bei Weitergabe des Plasmochins sich bedenklichere Zustände entwickelt hätten, können wir nicht entscheiden. Sie vergingen in wenigen Tagen. Bei Aufmerksamkeit ist die Zyanose also eine gutartige Mahnung. Über ihre wahrscheinliche Ursache und Vermeidung wird Professor Mühlens Näheres berichten. Diese Fälle, bei denen die Plasmochinkur wegen der sich entwickelnden Zyanose abgebrochen wurde, waren in ihrer Kur so weit, daß sie mit der jeweils erreichten Dosis von ihrer Malaria geheilt waren.

Ikterus, den wir bei 2 von 40 Plasmochinfällen sahen, wollen wir nicht sicher zu den Nebenerscheinungen des Plasmochins rechnen, denn wir sehen ihn nicht selten bei der Impfmalaria der Paralytiker, und haben bei ihm die Plasmochinkur reibungslos

durchgeführt und sein Abklingen in der Plasmochinbehandlung gesehen.

Gezeigt habe ich Ihnen die Beeinflussung der Fieberkurve, erwähnt das Verschwinden der Plasmodien unter Plasmochin. Im Allgemeinzustand erholen sich die Impfmalariker schnell und gut. Wenn ein Fall sich langsam erholt oder anämisch bleibt, so besteht der Verdacht, daß er noch eine latente Malaria hat, die im Rückfall über kurz oder lang manifest wird. Bei unseren Versuchen der kurzen Kurven mit kleinen Dosen haben wir solche Fälle gesehen.

Ich möchte betonen, daß von unseren plasmochinbehandelten malariageimpften Paralytikern noch keiner gestorben ist.

In meinen Ausführungen möchte ich die Vorsicht walten lassen, daß ich die Wirkungsgrenze betone, die wir streiften, weil wir nach der niedrigsten Dosierung suchten. Nachdem wir die ausreichende Kur festgelegt hatten, haben wir keinen Mißerfolg gesehen, weder in bezug auf die Wirkung, noch in bezug auf die Nebenerscheinungen.

Daher können wir uns dahin zusammenfassen, daß im Plasmochin ein Mittel gefunden ist, welches sicher die Impfmalaria des Paralytikers heilt.

Die Impfmalaria des Paralytikers ist eine Tertiana, die ohne Zwischenwirt von Mensch zu Mensch übertragen wird; sie hat gewisse Unterschiede gegenüber der Naturmalaria, daher ist sie **nur die Brücke** gewesen, auf der die Verträglichkeits- und Prüfungswirkung des Plasmochins zum Hauptproblem schreiten konnte, der Prüfung bei der Naturmalaria. Wir konnten es den eigentlichen Malariaforschern ruhig und zuversichtlich in die Hand geben.

Die Behandlung der natürlichen menschlichen Malariainfektionen mit Plasmochin.

Von

Professor Dr. **P. Mühlens**, Hamburg.

Abteilungsvorsteher der klinischen Abteilung des Tropeninstituts.

Meine Damen und Herren! Wenn ich heute über unsere ersten Versuche der Behandlung von natürlicher menschlicher Malaria mit dem „Plasmochin“ benannten, neuen synthetisch hergestellten Chinolin-Derivat berichten soll, so muß ich es von vornherein als unmöglich erklären, Ihnen in der kurzen, mir zur Verfügung stehenden Zeit ein vollständiges Bild von unseren zahlreichen Behandlungen und Beobachtungen zu geben. Ich bitte Sie daher, meine Mitteilungen nur als eine vorläufige Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse anzusehen. Über die Einzelheiten werden wir demnächst in einer ausführlichen Abhandlung berichten.

Die Behandlungen in der Krankenabteilung des Hamburger Tropeninstituts mit dem ursprünglich „Beprochin“ genannten Präparat begann ich im August 1925, nachdem mir kurz vorher die Herren Dr. Hörlein und Professor Sioli in einer gemeinsamen Besprechung die Resultate der voraufgegangenen Roehlschen Proteosoma-Tierversuche sowie der ersten Behandlungen von malariainfizierten Paralytikern demonstriert hatten.

Unsere Hamburger Beobachtungen wurden unter Mitarbeit meiner Assistenten, insbesondere der Herren Dr. Otto Fischer und Marine-Stabsarzt Dr. Günther sowie des Laboratoriumaufsehers Herrn Gössler, bis auf den heutigen Tag fortgesetzt. Vor allem legte ich besonders Wert auf genaueste Blutkontrollen, an denen ich mich in der ersten Zeit der Einarbeitung selbst beteiligte. Kam es mir doch nicht nur auf den klinischen, sondern auch auf den parasitologischen Erfolg der neuen Behandlung an. Deshalb untersuchten wir in allen behandelten Fällen zunächst täglich das Blut im dicken Tropfen. Erst nach zahlreichen negativen Be-

funden wurden die Blutproben weniger häufig, stets aber an den Nachbehandlungstagen entnommen und untersucht.

Damit eine sichere Einnahme des Medikaments gewährleistet war, ließ ich es von vornherein durch meine Assistenten und Praktikanten den Patienten austeilen.

Für die Dosierung waren mir die Erfahrungen von Sioli maßgebend, der — wie Sie vorhin gehört haben — festgestellt hatte, daß Tagesdosen bis zu 0,1 g, höchstens 0,15 g, mehrere Tage lang ohne Gefahr genommen werden konnten. Zunächst gaben wir das Präparat in Kapseln von 0,05 g Plasmochin 1—2mal, später auch 5mal 0,02 g täglich. Die letztere Dosierung war in den letzten Monaten die übliche, seit wir von der Fabrik die sehr handlichen kleinen Plasmochin-Salztabletten zu 0,02 g erhielten. Ganz besonders diese Tabletten, aber auch die Kapseln, wurden stets anstandslos und gern von den Patienten genommen. Niemals kamen Klagen über bitteren Geschmack oder andere ähnliche unangenehme Nebenwirkungen wie nach Chinineinnahme zu meiner Kenntnis. Dagegen fiel es mir auf, daß bei einigen Patienten die Lippen, Zunge, Zahnfleisch und Fingernägel zyanotisch wurden, namentlich bei solchen Patienten, die größere Dosen (3mal 0,05 g als Höchsttagesdosis) bekommen hatten. Einige Male traten auch krampfartige Magenschmerzen auf. Die genannten Erscheinungen gingen nach Aussetzen des Medikaments meist schnell zurück.

Das Präparat ist fast völlig geschmacklos, und man kann die Tabletten in Wasser zerfallen nehmen. Dies ist auch die Verabreichungsart für Kinder.

Die genannten Tagesdosen von 1—2mal 0,05 g bzw. 5mal 0,02 g, in einigen Fällen bis 3mal 0,05 g, wurden fast stets zunächst an 5—7 aufeinanderfolgenden Tagen bis zum völligen Verschwinden aller Parasiten verabreicht; dann weiterhin zur Nachbehandlung nach je 4—5 Tagen Pause noch mehrmals an je 3 aufeinanderfolgenden Tagen (ähnlich wie bei der üblichen Chininnachbehandlung). Für die ganze Kur waren (wie bei der Chininkur) 4—6 Wochen in Aussicht genommen. Aber nicht immer ließen sich die Rekonvaleszenten so lange im Hospital halten. Deshalb, also wegen zu kurzer Nachbehandlung und -beobachtung können die mitzuteilenden Endresultate nicht als absolut sichere betrachtet werden. Wenn es also nachher bei meinen Demonstrationen heißt: „Kein Rückfall“, dann ist das so aufzufassen, daß kein Rückfall im Krankenhaus beobachtet bzw. später zu unserer Kenntnis gelangt

ist. Man muß selbstverständlich damit rechnen, daß nach der Entlassung noch Rückfälle vorgekommen sein können, die nicht gemeldet wurden.

In einer Serie von Fällen haben wir das Medikament 14 Tage lang hintereinander ohne spätere Nachbehandlung verabreicht, um zu sehen, ob dadurch vielleicht ein noch besserer Erfolg erzielt würde, als mit der intermittierenden Behandlung.

Im ganzen wurden in unserer Krankenabteilung 134 Malariafälle in Behandlung genommen, die wir heute zur Beurteilung heranziehen können.

Aus den Tabellen, die ich Ihnen nachher demonstrieren will, werden Sie die bisherigen Ergebnisse unserer Behandlung ersehen. Ich betone nochmals, daß sie nicht als endgültig beweisend angesehen werden dürfen, da viele Kranke nur wenige Wochen behandelt und nachbeobachtet werden konnten. Eine Anzahl unserer Kranken machte die letzten Nachbehandlungen ambulant durch; sie kamen dann an den Plasmochintagen ins Institut, wurden untersucht und nahmen das Medikament. Summarisch können wir auf Grund unserer bisherigen Beobachtungen feststellen, daß bei allen drei Malariaarten (Malaria tertiana, quartana und tropica) nach eingeleiteter Plasmochinbehandlung die Fieberanfälle bald aufhörten und daß auch die Parasiten in meist wenigen Tagen aus dem peripheren Blut verschwanden, so vor allem schnell bei der Tertiana und Quartana.

Wir hatten unsere Plasmochin-Patienten stets gebeten, eventuelle Rückfälle nach der Entlassung uns mitzuteilen. Einige kamen auch mit Rezidiven zur Wiederaufnahme. Außer diesen aber sind keine Rückfälle gemeldet worden. Nach unseren allgemeinen Eindrücken sind sicher weniger Rückfälle von Tertiana und Quartana nach Plasmochinbehandlung aufgetreten, als wir sie sonst nach Chinintherapie zu sehen pflegen. Dagegen war die Zahl der parasitologischen und auch der klinischen Rezidive bei Tropica unter alleiniger Plasmochinbehandlung größer.

Wirkte somit das Plasmochin auf die Tropicaschizonten, also die Ringformen, weniger sicher und nachhaltig, so war die Einwirkung auf die Tropicagameten, die Halbmonde, um so stärker. Wir erlebten hier ein wichtiges Novum: bekanntlich hatten wir bisher kein Medikament, das die für die Weiterverbreitung der Malaria tropica verantwortlichen Geschlechtsformen in kurzer Zeit und sicher zum Verschwinden bringen konnte. Bleiben doch bei

intensiver Behandlung mit dem Malariaspezifikum Chinin oft die Halbmonde noch 4—6 Wochen und selbst länger im peripheren Blute nachweisbar. Das betreffende Individuum ist und bleibt somit als Parasitenträger eine Infektionsquelle für die übertragenden Anophelesmücken. Alle anderen, bisher als Mittel zur Halbmondvertilgung angegebenen Medikamente, darunter auch die Tartaruspräparate, wie Stibenyl u. a., haben bei unseren Nachprüfungen versagt, d. h.: sie konnten die Halbmonde nicht zum Verschwinden bringen.

In dem Plasmochin fanden wir zum ersten Male ein Medikament, das mit geradezu experimenteller Sicherheit innerhalb von 4—7 Tagen die Halbmonde zum Verschwinden brachte, selbst in Fällen, in denen sehr viele Halbmonde und anscheinend erst seit kurzer Zeit im peripheren Blut vorhanden waren. Noch mehr: In frischen Tropicafällen mit zahlreichen Schizonten (Ringe ++++) ohne Gameten verhinderte die sofort einsetzende Plasmochinbehandlung fast stets das Auftreten von Halbmonden; und selbst bei späteren Rezidiven während der Plasmochinnachbehandlung erschienen keine Halbmonde im peripheren Blute. Behandelten wir aber die Rezidive mit Chinin nach, so kamen prompt 10 Tage nach dem Wiederauftreten der Ringe auch die Halbmonde zum Vorschein und verschwanden alsdann auf Chinintherapie nicht, dagegen bald nach erneuter Plasmochinverabreichung. Mit anderen Worten: es lag völlig in unserer Hand, d. h. an der Art unserer Behandlung, ob wir die Halbmonde verschwinden bzw. auftreten lassen wollten oder nicht. Das klingt unglaublich! Aber ich werde Ihnen derartige Beispiele gleich an Kurven[1]) demonstrieren.

Mir scheint, diese Beobachtungen haben auch noch ein gewisses Interesse bezüglich der Frage der Parthenogenese, also der von Schaudinn angenommenen Rückbildung von Gameten in Schizonten zur Erklärung der Rezidive. Unsere Beobachtungen sprechen gegen diese Annahme. Wir haben gesehen, daß Plasmochin die Tropicagameten — jedenfalls aus dem peripheren Blute — zum Verschwinden bringt. Würden sie trotzdem in den inneren Organen noch verbleiben und, sich zu Teilungsformen zurückbildend, an den Rezidiven beteiligt sein, dann müßte man doch wohl erwarten, daß sie bei den Rezidiven auch im peripheren Blute nachweisbar

[1]) Die Kurven erscheinen demnächst in unserer ausführlichen Arbeit in den Beiheften des „Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene“.

wären. Das war aber niemals bei unseren mit Plasmochin behandelten Kranken der Fall.

Während wir also (siehe Tabellen und Kurven[1])) bei Tertiana und Quartana mit Plasmochin allein eine ausgezeichnete parasitologische und klinische Wirkung erzielten, mußten wir wegen der Rückfälle bei Tropica — einzelne Kranke rezidivierten mehrmals und behielten die Ringe trotz fortgesetzter Behandlung längere Zeit im Blute — nach einer noch besseren Methode suchen. Da lag es nahe, für diese Tropicafälle das Plasmochin mit Chinin zu kombinieren, um so einen größtmöglichen Dauereffekt gleichzeitig gegen die Tropicaringe und -halbmonde zu erzielen.

So kamen wir zu der kombinierten Anwendung von Plasmochin + kleinen Chinindosen, zunächst zur Nachbehandlung bei den Tropicarezidiven, dann aber auch zur primären Behandlung von Anfang an. Wir gaben also an den Behandlungs- bzw. Nachbehandlungstagen je 0,05—0,1 g Plasmochin + 0,2—0,5 g Chinin. hydrochlor. täglich. Der Erfolg war wesentlich besser: bei Tropica um 31 % weniger Rezidive als bei alleiniger Plasmochinbehandlung (mindestens 59 % Rezidive), bei Tertiana überhaupt kein Rezidiv festgestellt.

Der nächste Schritt war nun, diese Kombinationstherapie zu vereinfachen. Zu dem Zwecke stellten auf meine Anregung hin die Farbenfabriken Dragées her, und zwar zunächst solche, die je 0,01 g Plasmochin und 0,125 g Chinin. sulf. sicc.[2]) enthielten und „Plasmochin compositum" genannt wurden. Die Behandlungsversuche mit diesem Plasmochin compositum hatten auch bei Tropica das erstrebte Resultat, da fast gleichzeitig und bald die Ringe und auch die Halbmonde verschwanden. Bisher haben wir nur ein Rezidiv in einem Falle von Tertiana + Tropica erlebt, in dem es nach einigen zu anderen therapeutischen Zwecken vorgenommenen Tartarusinjektionen zu erneutem Fieber mit Tropicaringen kam.

(Demonstrationen von Kurven und Tabellen.)

---

[1]) Siehe Anm. S. 28.

[2]) Anm. bei Korrektur: Zweifellos wird sich die relativ hohe Chininmenge im Plasm. compos. noch verringern lassen. Zur Zeit sind diesbezügliche Versuche im Gange.

Tab. 1. Mit Plasmochin allein behandelt.

Tertiana: a) 8 Fälle mit 1 × 0,05 g.
2 Rückfälle: 1 nach 4, 1 nach 6 Wochen.
b) 9 Fälle mit 5 × 0,02 oder 2 × 0,05 g. Kein Rückfall.
c) 4 „ „ 3 × 0.05 g, nur kurze Zeit. Kein Rückfall.

Summe: 21 Fälle mit zwei Rückfällen, letztere bei Tagesdosen von 1 × 0,05 g.

Quartana: 3 Fälle: 1 mit 1 × 0,05 g täglich,
2 „ 3 × 0,05 g täglich, 3—5 Tage. Kein Rückfall.
Außerdem 4 Paralytiker von Dr. Kirschbaum behandelt.
1 Rückfall $3^1/_2$ Wochen nach 5 Tagesdosen zu 0,05 g mit 2 Nachkuren endgültig geheilt.

Tropica: a) 4 Fälle mit Tagesdosen von 0,05 g. 4 Rückfälle.
b) 23 „ „ „ „ 2 × 0,05 g. 13 Rückfälle.
(Von den 10 nicht rückfälligen waren einige später mit Chinin nachbehandelt worden.)
c) 2 Fälle mit Tagesdosen von 3 × 0,05 g. 1 Rückfall.
d) 5 „ „ „ „ 1—2 × 0,05 g hintereinander, 14 Tage lang. 5 Rückfälle.
e) 5 Halbmondfälle mit 2 × 0,05 g (nach früherer Chinintherapie).

Summe: 39 Fälle mit 23 parasitologischen, meist auch klinischen Rückfällen.

Tab. 2. Mit Plasmochin + Chinin behandelt.

Tertiana:	1 Fall Plasmochin	0,05 + 0,2 g Chinin	kein Rezidiv
	1 „ „	0,05 + 0,25 g „	
	4 Fälle „	0,05 + 0,5 g „	
	2 „ „ . .	2 × 0,05 + 0.5 g „	

Summe: 8 Fälle ohne Rückfälle.

Tropica:	22 Fälle Plasmochin	0.05 + 0,5 g Chinin,	8 Rezidive
	10 „ „ . .	2 × 0.05 + 0,5 g „ ,	2 „

Summe: 32 Fälle mit 10 Rückfällen.

Tab. 3. Mit Plasmochin compositum behandelt.

Tertiana: 5 Fälle: 3 × 2 Dragées. Kein Rezidiv.
Tropica: 19 „ : 3 × 2 „ . Kein Rezidiv.
Tertiana + Tropica: 1 Fall: 3 × 2 „ ; während Nachbehandlung Tropica-Rezidiv nach Tartarusinjektionen.

Summe: 25 Fälle: 1 Tropica-Rezidiv nach Tartarusinjektionen.

Aus meinen Demonstrationen haben Sie ersehen, daß das einfache Plasmochin alle großen Parasitenformen, also alle Tertiana- und Quartanaparasiten, ebenso wie die Tropicagameten bald und auch fast stets dauerhaft zum Verschwinden zu bringen vermag. Die Einwirkung auf die kleinsten Parasitenformen, die

Tropicaringe, ist dagegen meist nicht von Dauer, so daß mindestens zwei Drittel der Fälle bei alleiniger Plasmochinbehandlung Wiederauftreten der Ringe zeigen und dann in der Regel auch klinisch rezidivieren, manche sogar wiederholt. Bei Anwendung des Kombinationspräparates Plasmochin compositum war jedoch die Zahl der Rezidive auch bei unseren Tropicafällen bisher fast gleich Null, wobei allerdings zu beachten ist, daß viele der Fälle erst kurze Zeit in Nachbehandlung waren.

Unsere in Hamburg behandelten Malariakranken waren nun zu einem großen Teil Chronischkranke oder frische Rezidivfälle, von denen die meisten schon früher einmal mit Chinin behandelt worden waren.

Deshalb mußte das Präparat vor einem endgültigen Urteil über seine Anwendbarkeit in der Praxis auch noch an der Malariafront an möglichst frischen und schweren Fällen ausprobiert werden. Meine diesbezüglichen Vorschläge der Erprobung in den schlimmsten Malariagegenden verschiedenster Erdteile wurden von den Farbenfabriken sofort angenommen. Die Versuche sind allenthalben noch im Gange. Ich selbst hatte das Glück, die Nachprüfungen in den mir aus dreijähriger Kriegstätigkeit als Armeehygieniker her bekannten Balkanländern Bulgarien, Griechenland und Jugoslavien seit Juli organisieren und zum Teil mit vornehmen zu können. Die Behandlungen werden zur Zeit noch fortgesetzt: im Militärhospital in Skoplje (Ueskueb) durch Herrn Dr. Radojičić, im Militärhospital in Bitolj (Monastir) (ebenfalls Jugoslavien) durch die Herren Dr. Djokić und Stambuk, im Infektionshospital in Saloniki durch Herrn Dr. Polychroniades, im Kreishospital Burgas am Schwarzen Meer (Bulgarien) durch die Herren Dr. Bananoff und Sliwensky, im Malariahospital Jamboli (Bulgarien) durch Herrn Dr. Wassileff und endlich im Hospital Sliwen (Bulgarien) durch den alten Malariakenner Dr. Manoloff. Im Oktober werde ich mich über die weiteren Ergebnisse unterrichten.

Im ganzen sind bis heute in diesen 6 Balkanhospitälern an 250 Fälle in Behandlung genommen. Die Anwendung geschah nach meinen Anweisungen unter genauesten Blutkontrollen. Schwierigkeiten machte es an manchen Stellen nur, die Kranken längere Zeit zur Nachbehandlung und -beobachtung im Hospital zu behalten bzw. sie zu bewegen, ins Hospital zu kommen.

Daß eine gute Ernährung von wesentlichem Einfluß auf den

Verlauf einer medikamentösen Malariabehandlung ist, wissen wir namentlich aus den Kriegs- und den russischen Hungersnotzeiten. Dasselbe konnte ich auch auf dem Balkan wieder bestätigen: während in diesem Jahre fast allenthalben die Malaria recht milde und nicht in sehr großen Epidemien auftrat, sahen wir unter den schlecht genährten griechischen und bulgarischen Flüchtlingen heftige Epidemien und schwerste, zum Teil komatöse Fälle mit Tropicateilungs- und sämtlichen Tropicaübergangsformen im peripheren Blute. Gerade solche suchte ich aber für unsere Behandlungszwecke. Manche der schlecht ernährten Schwerkranken reagierten langsamer auf die Therapie. Deshalb gaben wir in den allerschwersten komatösen Fällen am ersten Tage auch häufig zur Unterstützung noch 0,5—1,0 g Chinin intramuskulär, da wir vorläufig noch keine Injektionsmethode für Plasmochin ausgearbeitet hatten.

Im übrigen aber wurden unsere Hamburger Erfahrungen an der Balkan-Malariafront voll und ganz bestätigt, ebenso wie auch durch die Beobachtungen von Roehl in Spanien und von Schulemann sowie von Prof. Memmi an 74 Fällen in Grosseto (Italien). Die Erstlingsmalaria auf dem Balkan reagierte, auch ohne daß Chininbehandlung voraufgegangen war, fast ebenso auf die Plasmochin- und Plasmochin compositum-Behandlung wie die Rezidivmalaria. Bei Malaria tropica genügten 3mal 2 Tabletten Plasmochin compositum, um Parasiten und Fieber bald zum Verschwinden zu bringen; Tertiana und Quartana reagierten stets prompt auf die Behandlung mit Plasmochin allein, in Dosen von 3—4mal 0,02 g täglich, und natürlich ebenso oder noch besser auf Plasmochin compositum. Wir sahen nach Plasmochin compositum-Behandlung ebenso wie Schulemann und Memmi bisher keine Tertianarezidive, und nur einen Tropicarückfall innerhalb von 6 Wochen. Dagegen beobachteten Schulemann und Memmi bei Tropica nach Verabreichung von nur 3mal 2 Dragées mehrere Rückfälle mit Tropicaringen bei schwerer und insbesondere chronischer autochthoner Malaria. Das kennen wir aber auch bei der alleinigen Chinintherapie. Wahrscheinlich werden sich derartige Rezidive durch höhere Dosierung oder kontinuierliche Behandlung mit Plasmochin compositum vermeiden lassen. Schließlich wurden auch unsere Halbmonderfahrungen voll und ganz bestätigt: diese Parasiten verschwanden in 4—7 Tagen unter Behandlung mit Plasmochin compositum, während sie in Parallelversuchen unter fast täglicher Chininbehandlung in Dosen von

1,5 bis 2,5 g, teils intramuskulär, teils per os, meist 4—8 Wochen lang nachweisbar blieben (Dr. Polychroniades).

In Anbetracht der vorgeschrittenen Zeit kann ich im einzelnen auf die Behandlungen auf dem Balkan nicht eingehen. Ich möchte auch die ausführliche Publikation der noch im Gange befindlichen Versuche meinen Mitarbeitern überlassen. Hier sei nur erwähnt, daß sie alle von den Resultaten überrascht und geradezu begeistert waren, ganz besonders von den einzigartigen Halbmondvernichtungserfolgen.

Nur noch kurz will ich andeuten, daß wir nicht nur Kinder im Alter von 3—15 Jahren, sondern auch Säuglinge in Behandlung nahmen, zum Teil sogar in ambulatorische. Den Kindern und Säuglingen, welche die Tabletten nicht schlucken konnten, gaben wir das Plasmochin in Suspension in dem Alter entsprechenden Dosen, bisher mit sehr guten Erfolgen. So verschwanden nach einer eben eingetroffenen Mitteilung von Dr. Sliwensky bei einem Säugling die reichlich vorhandenen Tertianaparasiten innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Plasmochindarreichung. In Burgas und Saloniki wurde ferner festgestellt, daß die Kinder das Plasmochin und auch das Plasmochin compositum gut vertrugen, und zwar in relativ großen Dosen. So gab Dr. Polychroniades einem 3jährigen Kinde bis zu 0,06 g Plasmochin und einem 10jährigen bis 0,1 g täglich, also Dosen, die wir sonst nur Erwachsenen zu verabreichen pflegen. Freilich wurden die Kinder zum Teil zyanotisch, ebenso wie manche Erwachsene nach fortgesetzten 0,1 g- und höheren Tagesgaben; aber es bestanden keinerlei subjektive Beschwerden, selbst nicht, wenn alsdann Dr. Polychroniades die großen Dosen noch längere Zeit weiter gab und sogar noch steigerte, bei einem Erwachsenen bis zu 0,18 g an mehreren Tagen hintereinander! Der letztere erhielt in 4 Wochen im ganzen 1,94 g in drei Perioden, und während der letzten 7tägigen Behandlung Dosen von 0,12—0,18 g täglich, trotz bestehender Zyanose! Es traten keinerlei Intoxikationssymptome auf. Wäre die Zyanose ein schweres Intoxikationszeichen, dann hätte bei dieser enormen Steigerung der Dosen des Medikaments die Intoxikation bedeutend zunehmen und eventuell zu anderen Symptomen führen müssen. Ich neige daher dazu, die Zyanose auf vasomotorische, durch das Medikament veranlaßte Einflüsse zurückzuführen. Freilich ist das zyanotische Aussehen mancher Patienten vorläufig noch ein Schönheitsfehler bei der Behandlung. Auffallenderweise

sind es nicht immer die schwächsten Patienten, die zyanotisch werden; eher neigen vielmehr neuropathische Naturen dazu.

In Übereinstimmung mit den Resultaten von Tierversuchen des Pharmakologen Dr. Eichholtz konnten Schulemann und Memmi in Grosseto feststellen, daß die durch Plasmochin hervorgerufene Zyanose sich rasch weitgehend zurückbildete, wenn man nachträglich Chinin gab, oder wenn man statt mit dem einfachen Plasmochin mit Plasmochin compositum weiterbehandelte.

Daß das Plasmochin auf die roten Blutkörperchen selbst keinen schädigenden Einfluß ausübt, scheint mir außer aus den bedeutenden Steigerungen des Hämoglobingehaltes während der Behandlung und dem oft schnellen und bedeutenden Rückgang der Milzschwellungen auch noch aus der Anwendung bei Fällen von Schwarzwasserfieber (Malaria-Hämoglobinurie) hervorzugehen, in denen ich das reine Plasmochin (nicht Plasmochin compositum) verordnete. Es wurde von 2 Schwarzwasserfieberkranken in unserem Institut nach dem Anfall gut vertragen. Der eine Kranke litt außerdem noch an durch Chinin verursachten Haut- und Schleimhautblutungen. Während in diesem letzteren Falle die Tertianaparasiten bald unter reiner Plasmochinbehandlung verschwanden und auch bei der Nachbehandlung und später nicht wieder erschienen, verlief der Tropica-Schwarzwasserfieberfall in bezug auf die Parasitenbefunde (Ringe) wesentlich hartnäckiger. Er wurde aber schließlich auch völlig geheilt. Dieser Schwarzwasserpatient nahm im Verlauf von 4½ Monaten im ganzen 2,915 g Plasmochin ohne jeden Schaden. — Auch in einem weiteren Fall von Chinin-Idiosynkrasie mit Hautblutungen konnte die Malaria durch Plasmochin geheilt werden. Aber auch bei Schwarzwasserfieber und Chinin-Idiosynkrasie, vielleicht auch in „chininresistenten" Fällen, scheint das Plasmochin eine wertvolle Hilfe zu sein.

Zurzeit sind bei Schwarzwasserfieberfällen auf dem Balkan und in Italien Nachprüfungen im Gange. — Schließlich habe ich natürlich auch Prophylaxeversuche bei Erwachsenen und Kindern mit Plasmochin compositum eingeleitet, nachdem mein Mitarbeiter Dr. Fischer auf meine Veranlassung bereits einen interessanten Prophylaxeversuch mit reinem Plasmochin bei einer Schiffsbesatzung auf einer Westafrikareise gemacht hatte. Herr Dr. Fischer wird demnächst selbst über das recht befriedigende Resultat dieses Versuches, bei dem das Präparat von der arbeitenden Schiffsbesatzung, auch den Heizern, an je 2 Wochentagen je

0,095 g täglich 9 Wochen lang ausgezeichnet vertragen wurde, berichten.

Ich darf mein Schlußwort wohl kurz fassen: Nach den aus dem Hamburger Tropeninstitut, vom Balkan, aus Spanien und Italien vorliegenden Erfahrungen mit dem neuen Malariamittel Plasmochin und Plasmochin compositum unterliegt es keinem Zweifel mehr, daß wir in diesem ersten synthetisch hergestellten Malariaheilmittel eine Entdeckung allerersten Ranges vor uns haben, von unabsehbarer Tragweite für die Malarialänder der warmen Zonen. Allein die Möglichkeit, nunmehr auch die für die Weiterübertragung durch die Anophelesmücken verantwortlichen halbmondförmigen Gameten der schwersten tropischen Malariaform vernichten zu können, ist von ganz enormer Bedeutung für die Bekämpfung dieser schlimmsten Tropengeißel. Ohne Halbmondträger ist ja eine Malaria-tropica-Übertragung nicht denkbar.

Die deutsche chemische Industrie, die der tropischen Welt bereits vor 6 Jahren das hervorragende Trypanosomenpräparat „Bayer 205" (Germanin genannt) schenkte, hat in aller Stille in mühevollster zielbewußter Forscherarbeit einen neuen Sieg über einen der schlimmsten Todfeinde der menschlichen Gesundheit erkämpft.

Ich glaube, Sie alle sind mit mir einig, wenn wir die Elberfelder Farbenfabriken und ihre Wissenschaftler aus vollem dankbarem Herzen zu dieser neuen humanen wissenschaftlichen Tat beglückwünschen.



